

Aus dem Institut für Kardiovaskuläre Therapie
(Leitender Arzt: Prof. Dr. med. G. G. Belz)

und der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. med. J. Meyer)

**Die Einwirkung von Meproschlarin, Verapamil
und deren Kombination
auf die systolischen Zeitintervalle
und das EKG gesunder Versuchspersonen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Michael A. Fink
aus Wiesbaden

Mainz ~~1983~~

1984



Aus dem Institut für Kardiovaskuläre Therapie
(Leitender Arzt: Prof. Dr. med. G. G. Belz)

und der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. med. J. Meyer)

Die Einwirkung von Meproscillarin, Verapamil
und deren Kombination
auf die systolischen Zeitintervalle
und das EKG gesunder Versuchspersonen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Michael A. Fink
aus Wiesbaden

Mainz 1983

Herrn Prof. Dr. med. G.G. Belz, als dem leitenden Arzt des Instituts für Kardio-vaskuläre Therapie in Wiesbaden, bin ich für die Stellung des Themas und die Möglichkeit die vorliegende Untersuchung in seinem Institut durchzuführen zu großem Dank verpflichtet.

Herzlich danken möchte ich an dieser Stelle auch Herrn Dipl.-Mathematiker Dr. W. Koch, Ludwigshafen, im Hinblick auf die statistischen Berechnungen.

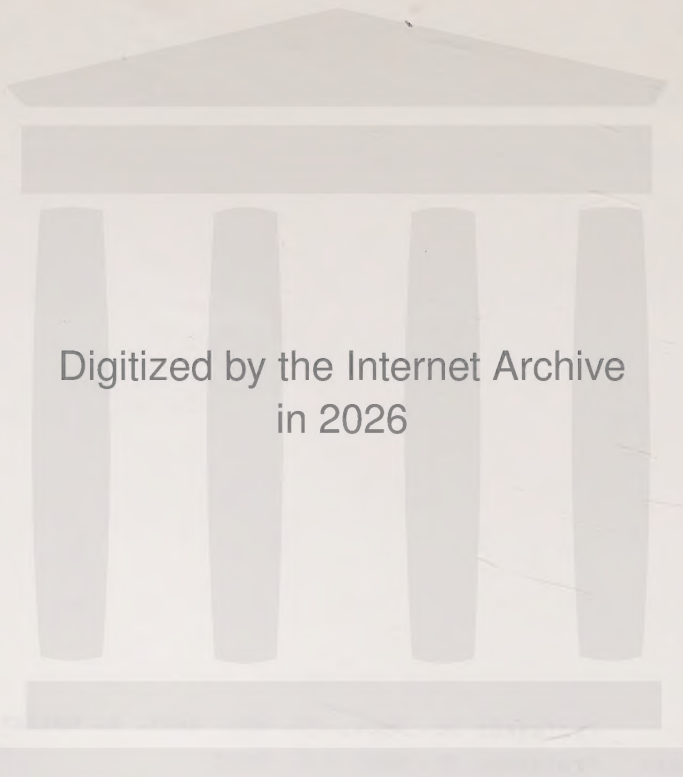
Den Probandinnen und Probanden, die sich freiwillig für diese Studie zur Verfügung stellten, gilt ebenfalls mein Dank.

1984 FEB 11

2012

Dekan: Professor Dr. med., Dr. med. dent. W. Ketterl
1. Gutachter: Professor Dr. med. G.G. Belz
2. Gutachter: Professor Dr. med. H.J. Gilfrich

Tag der mündlichen Prüfung 11 5. FEB. 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	4
2.1. Definition der Versuchspersonen	4
2.2. Allgemeine Prüfbedingungen	5
2.3. Medikamentenapplikation	6
2.3.1. Medikamente	6
2.3.2. Applikationsformen	6
2.4. Compliancekontrolle	7
2.5. Untersuchungsablauf	7
2.6. Registrierungen	9
2.7. Auswertungen	10
2.7.1. Systolische Zeitintervalle (STI)	10
2.7.2. EKG-Parameter	11
2.7.3. Meproscillarinspiegelbestimmung	12
2.8. Statistik	12
3. Ergebnisse	13
3.1. EKG-Parameter	15
3.1.1. Herzfrequenz (HR)	15
3.1.2. Atrioventrikuläre Leitungszeit (PQ)	25
3.1.3. Frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc)	35
3.2. Systolische Zeitintervalle (STI)	45
3.2.1. Frequenzkorrigierte elektro- mechanische Systolendauer (QS _{2c})	45
3.2.2. Frequenzkorrigierte Anspannungszeit (PEP _c)	55
4. Diskussion	65
4.1. EKG-Parameter	65
4.1.1. Herzfrequenz (HR)	65
4.1.2. Atrioventrikuläre Leitungszeit (PQ)	68

4.1.3.	Frequenzkorrigierte elektrische	
	Systolendauer (QTc)	70
4.2.	Systolische Zeitintervalle (STI)	72
5.	Zusammenfassung	77
6.	Literaturverzeichnis	80
	Lebenslauf	95

1. EINLEITUNG

Herzglykoside sind nach wie vor als bisher unersetzbare Basistherapeutika bei der Behandlung der Herzinsuffizienz sowie einiger Herzrhythmusstörungen anzusehen. Derzeit erhalten in der Bundesrepublik Deutschland ca. 3,3 Millionen Patienten eine Glykosid-dauertherapie (54), wovon die Überwiegende Anzahl mit Digoxin und seinen Derivaten behandelt wird (74).

Herzinsuffizienz ist häufig mit anderen Erkrankungen kombiniert, so daß sich klinisch oftmals die Notwendigkeit einer kombinierten Behandlung mit Antiarrhythmica, gefäßwirksamen Medikamenten sowie Diuretika u.a. und Digitalis ergibt. Digitalisinduzierte Arrhythmien können ihrerseits den Einsatz von Antiarrhythmica erfordern. Ferner stellt bei der Behandlung verschiedener supraventrikulärer, tachycarder Rhythmusstörungen wie z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder Vorhofftachycardien eine Kombination der antiarrhythmischen Therapie mit Chinidin (37, 25) oder dem Calcium-Antagonisten Verapamil eine häufige und im Prinzip sinnvolle Kombination dar.

Es ist erstaunlich, daß trotz jahrzehntelanger, vielfach kombinierter Anwendung von Chinidin und Digoxin erst im Jahre 1978 Wechselwirkungen zwischen beiden Substanzen beobachtet wurden.

Grundsätzlich können pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen auftreten. Bei pharmakokinetischen Wechselwirkungen beeinflusst einer der beiden Partner Resorption, Metabolismus, Organverteilung oder Ausscheidung des anderen.



Im Rahmen der Interaktionen zwischen Digoxin und Chinidin kommt es u.a. zu einer pharmakokinetischen Beeinflussung im Sinne einer Verminderung sowohl der extrarenalen (28, 48, 57) als auch der renalen Digoxin-Clearance, was einen Anstieg des Serum-Digoxinspiegels zur Folge hat (31, 32, 33, 40, 43, 58). Das nun in erhöhter Konzentration vorliegende Digoxin interagiert seinerseits wiederum pharmakodynamisch mit dem Chinidin, wobei digoxinabhängig eine positiv inotrope Wirkung einer chinidinabhängig negativ inotropen Wirkung gegenübersteht.

Bei einmaliger Chinidingabe im Rahmen einer Dauermedikation mit Digoxin kam es zu einer vektoriellen Subtraktion der Effekte beider Arzneimittel, wobei keine Änderung des Serum-Digoxinspiegels auftrat (7). Bei einer kombinierten Dauerapplikation beider Substanzen konnte man eine vom ansteigenden Digoxinspiegel ausgelöste Zunahme der Inotropie mittels der systolischen Zeitintervalle registrieren (13, 28, 29, 30, 59, 63).

Vor kurzem wurden Untersuchungsergebnisse mitgeteilt, die zeigten, daß pharmakokinetische Interaktionen auch zwischen den Calcium-Antagonisten Verapamil und Nifedipin einerseits und Digoxin andererseits bestehen.

Bei kombinierter Applikation jeweils einer der oben genannten Substanzen mit Digoxin kommt es wie beim Chinidin zu einem Anstieg der Serum-Digoxinkonzentration, ohne daß eine Änderung der täglichen Digoxindosis vorgenommen worden war (8, 50).

Unklarheit herrscht bis heute darüber, inwieweit die Antiarrhythmica und Calcium-Antagonisten auch mit anderen Glykosiden wie z. B.

Strophanthin, Digitoxin oder Meproscillarín interagieren. Innerhalb der Medikamente, die eine klinische Relevanz aufweisen, zählen Digitoxin und Meproscillarín zu den bedeutensameren. Ähnlich dem Digitoxin (38, 64, 94) ist auch Meproscillarín nicht nierenpflichtig, wobei Meproscillarín, fast ausschließlich hepatisch sowie über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden wird (9, 15, 46, 69, 73, 87, 90).

Von Interesse war nun die Frage, ob Meproscillarín ebenfalls pharmakokinetische bzw. pharmakodynamische Interaktionen mit Substanzen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten aufweist.

Ein Antiarrhythmicum, das seit vielen Jahren auch in der Behandlung supraventrikulärer Rhythmusstörungen Anwendung findet, ist der Calcium-Antagonist Verapamil (2, 50, 51). Da Meproscillarín im Rahmen der klinischen Anwendung häufig in Kombination mit Verapamil appliziert wird, war hier eine kontrollierte Studie zu planen, die der Frage möglicher pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Interaktionen dieser beiden Medikamente nachzugehen hatte. Als Meßgrößen dienten neben dem Meproscillarín-Serumspiegel und der Herzfrequenz (HR) verschiedene EKG-Parameter sowie die um den Einfluß der Herzfrequenz korrigierten systolischen Zeitintervalle QS_2c (elektromechanische Systolendauer) und $PEPc^*$ (Anspannungszeit) (12, 14, 35, 36, 60, 93).

2. METHODIK

2.1. Definition der Versuchspersonen

Einschlußkriterien:

Gesunde, weibliche und männliche Probanden zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr.

Ausschlußkriterien:

- a) jede andere medikamentöse Therapie
(auch Ovulationshemmer)
- b) Schwangerschaft
- c) mangelnde Zuverlässigkeit

Die Studie wurde mit 21 weiblichen und 34 männlichen, gesunden Versuchspersonen im Alter zwischen 20 und 33 Jahren (Durchschnittsalter 23,5 Jahre) durchgeführt, die ein Körpergewicht zwischen 45,0 und 95,0 kg (Durchschnittsgewicht 67,8 kg) aufwiesen.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden innerhalb der verschiedenen Medikamentengruppen ergab sich wie folgt:

Placebo

Alter	männl.	weibl.
20		
20 - 24	5	3
25 - 29	2	
30 - 35		

Verapamil

Alter	männl.	weibl.
20		
20 - 24	3	5
25 - 29	5	1
30 - 35		1

Meproscllarin

Alter	männl.	weibl.
20		
20 - 24	7	3
25 - 29	2	1
30 - 35	1	1

Verapamil plus Meproscllarin

Alter	männl.	weibl.
20		
20 - 24	6	5
25 - 29	3	1
30 - 35		

2.2. Allgemeine Prüfbedingungen

Die Studie wurde als interindividuelle, kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie vorgenommen. Die Probanden gaben zuvor eine schriftliche Einverständniserklärung ab, nachdem sie über Versuchsaufbau und mögliche Risiken voll aufgeklärt worden waren.

2.3. Medikamentenapplikation

2.3.1. Medikamente

Zur Anwendung kamen folgende 3 Medikamente sowie ein Placebopräparat (Hersteller: Knoll AG Ludwigshafen) :

a) Kombinationspräparat aus Meproscillarín und Verapamil (Vicenium^R)

Tagesdosis: 0,75 mg Meproscillarín und
240 mg Verapamil

b) Meproscillarín (Clift^R)

Tagesdosis: 0,75 mg

c) Verapamil (Isoptin^R)

Tagesdosis: 240 mg

d) Placebo

2.3.2. Applikationsformen

Bei den Applikationen wurden die gängigen Standarddosierungen verwendet.

a) Vicenium (VI) (Partie E 7004,
Knoll 602-Ft-4): 15 Probanden

(1 Filmtablette enthält 0,25 mg Meproscillarín und 80 mg Verapamil)

b) Meproscillarín (MP) (Partie E 7001,
Knoll 602-Ft-4): 15 Probanden

(1 Filmtablette enthält 0,25 mg Meproscillarín)

c) Verapamil (VE) (Partie E 7002,
Knoll 602-Ft-7): 15 Probanden

(1 Filmtablette enthält 80 mg Verapamil)

d) Placebo (PL) (Partie E 7002,
Knoll 602-Ft-5): 10 Probanden

a), b), c) und d) waren identisch in Form, Farbe und Größe. Die Zuteilung geschah an-

hand einer Randomisationsliste und zwar für die Dauer von 7 Tagen 3x1 Tablette täglich und am 8. Tag 1x2 Tabletten.

2.4. Compliancekontrolle

Die Probanden meldeten täglich telefonisch die Einnahme der Tabletten, wobei sie gleichzeitig über eventuelle Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen berichten sollten. Hierüber wurde ein Protokoll angelegt.

2.5. Untersuchungsablauf

Zu prüfen war die Einwirkung von Meproscillarin und Verapamil auf die systolischen Zeitintervalle und die Auswirkung auf verschiedene EKG-Parameter. Zur Messung der Plasmaglykosidspiegel wurden bei fünf zu bestimmten Zeiten stattfindenden Blutproben je 50 ml Venenblut gewonnen.

Einzelheiten über die gesamten pharmakokinetischen Untersuchungsergebnisse werden an anderer Stelle mitgeteilt.

Für die Messung der Meproscillarin-Serumkonzentration fand der ^{86}Rb -Erythrocyten-Assay Anwendung (9, 17, 19).

1. Versuchstag

Der Proband mußte nüchtern erscheinen, d.h. 10 Stunden vor Beginn der Registrierzeit t (t = ein Zeitpunkt zwischen 9.30 Uhr und 11.30 Uhr vormittags ± 10 min) weder Nahrungs- noch Flüssigkeitszufuhr, außerdem bestand absolutes Rauchverbot für den gleichen Zeitraum;

zusätzlich waren 2 Stunden vor der Registrierzeit 50 ml Wasser zu trinken. Die erste Medikamentendosis erhielt der Proband nach der Registrierung. Die beiden folgenden Tabletten nahm er um 12.00 Uhr und 18.00 Uhr.

2. bis 6. Versuchstag

Der Proband nahm täglich um 8.00 Uhr, 12.00 Uhr und 18.00 Uhr eine Tablette seines Arzneimittels und meldete telefonisch einmal pro Tag die erfolgte Medikamenteneinnahme sowie eventuell beobachtete Nebenwirkungen.

7. Versuchstag

Vor der ersten Einnahme wurden dem Probanden um 8.00 Uhr eine Blutprobe entnommen. Jeweils eine Tablette seines Medikaments nahm er um 8.00 Uhr, 12.00 Uhr und genau 12 Stunden vor Untersuchungsbeginn des 8. Versuchstages. Auch an diesem Tag meldete er die erfolgte Arzneimittelaufnahme.

8. Versuchstag

12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme und 2 Stunden vor Beginn der Registrierzeit wurde der Versuchsperson eine Blutprobe zur Serumspiegelbestimmung von Meprobamat und Verapamil entnommen. Anschließend wurde sofort eine einmalige Dosis von 2 Filmbretten des jeweiligen Präparats mit 50 ml Wasser appliziert.

9. bis 11. Versuchstag

24, 48 und 72 Stunden nach der letzten Medikamentenapplikation wurde dem Probanden eine Blutprobe entnommen.

2.6. Registrierungen

Registrierzeit: $t = 9.30$ Uhr bis 11.30 Uhr
Die beiden Registrierungen (vor und nach erfolgter Behandlung) wurden am nüchternen Probanden, der 2 Stunden vor Untersuchungsbeginn 50 ml Wasser bzw. 50 ml Wasser + 2 Filmtabletten zu sich genommen hatte, vormittags jeweils um die gleiche Uhrzeit ± 10 min durchgeführt.

Registrierbedingungen

Die 1. Schreibung erfolgte nach 15-minütigem ruhigem Liegen der Versuchsperson bei einer Raumtemperatur von $24^{\circ} \text{C} \pm 1^{\circ} \text{C}$. Ansonsten herrschten im Raum allgemeine Ruhebedingungen, so daß der Proband nicht emotional angeregt wurde. Erste und auch zweite Schreibung fanden im Kreislaflabor statt.

1. Schreibung

Systolische Zeitintervalle (STI)

- a) gleichzeitige Registrierung von EKG-Ableitung CM_5 (bithorakale Ableitung vom Manubrium sterni zum Punkt V_5)
- b) Phonokardiogramm über dem 4. ICR li. parasternal (m_2)

- c) Thermistor-plethysmographische 2. Ableitung der Carotispulskurve (72).

Bedingungen

- a) Im Liegen wurden 25 QRS-Komplexe bei spontaner Respiration mit einem Papier-vorschub von 25 mm/s registriert.
- b) In leicht inspiratorischer Atemstellung wurden unmittelbar danach 10 QRS-Komplexe bei einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/s registriert.

2.7. Auswertungen

2.7.1. Systolische Zeitintervalle (STI)

Es wurden verwendet:

QS_2 = gesamte elektromechanische Systolendauer vom Beginn der ventrikulären Depolarisation bis zur ersten hochfrequenten Schwingung (> 140 Hz) des aortalen Anteils des II. Herztons.

PEP^*1 = modifizierte Anspannungszeit im Liegen nach RENTSCH et al. (72).

Diese Größen wurden in üblicher Weise aus 5 einander folgenden Herzaktionen gemessen (34) und deren Mittelwert als Meßwert angegeben.

Aus den 20 der STI-Messung vorangehenden Herzschlägen wurde zunächst das mittlere RR-Intervall bestimmt und nach der Formel $HR=60/RRI$ die mittlere Herzfrequenz errechnet.

Frequenzkorrekturen erfolgten bei QS_2 und PEP^* nach WEISSLER et al. (93) und ergaben die c-Werte (z. B. QS_2c).

2.7.2. EKG-Parameter

PQ = atrioventrikuläre Überleitungszeit vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes und

QT = elektrische Systolendauer vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle

wurden in typischer Weise aus 5 einander folgenden Herzaktionen bestimmt. Auch hier wurde der errechnete Mittelwert als Meßwert angegeben.

Die aufgrund des Einflusses der Herzfrequenz erforderlichen Korrekturen wurden auf folgende Weise vorgenommen:

Aus der QT-Dauer und dem RRI wurde nach der Formel

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RRI}} \quad [sec] \quad \text{nach BAZETT} \quad (5)$$

die frequenzkorrigierte QT-Dauer errechnet.

Die systolischen Zeitintervalle wurden nach der Korrekturgeraden von WEISLER korrigiert (92, 93). Dabei ergab die Differenz von gemessenem und errechnetem Intervall den c-Wert.

Um die intraindividuelle Variabilität möglichst gering zu halten, erfolgte die Auswertung der vor und nach der Medikamentenapplikation registrierten Kurven gleichzeitig. Die oben beschriebenen Variablen wurden unter Schätzung von 0,1 mm, was 1 ms bei einem Papiervorschub von 100 mm/s entspricht, vermessen. Aus den STI- und EKG-Meßwerten vor und nach der Behandlung wurden die jeweiligen Δ -Werte als Differenz errechnet.

2.7.3. Meproscillarinspiegelbestimmung

Die Messung der Meproscellarin-Serumkonzentrationen wurden mit dem ^{86}Rb -Erythrocyten-Assay (9, 19) 12 Stunden nach der letzten abendlichen Medikamenteneinnahme morgens nüchtern durchgeführt.

2.8. Statistik

Die statistischen Untersuchungen wurden freundlicherweise von Herrn Dipl.-Mathematiker Dr. W. Koch, Ludwigshafen, durchgeführt. Die, als von der Relevanz besonders wichtigen, Parameter Herzfrequenz (HR) und frequenz-korrigierte elektromechanische Systolendauer (QS_2c) wurden zweiseitig univariat mit dem Multiple Range Test nach DUNCAN statistisch geprüft und die Mittelwerte der Gruppen auf einem 5%-Niveau der Signifikanz verglichen.

Die Hypothese gleicher Meproscellarinspiegel unter Behandlung mit Meproscellarin alleine und der Kombination aus Meproscellarin und Verapamil wurde mit dem U-Test nach MANN-WITNEY (zweiseitig) geprüft.

3. ERGEBNISSE

Bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse muß beachtet werden, daß sämtliche Messungen 2 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme vorgenommen wurden, wobei die verabreichte Arzneimitteldosis $\frac{2}{3}$ der zuvor (1. - 7. Tag) über den Tag verteilt gegebenen Tagesdosis betrug.

Die Originalergebnisse der Messung der STI- und EKG-Parameter sind tabellarisch den, in den betreffenden Abschnitten behandelten Einzelparametern, vorangestellt. Die im folgenden dargestellten Abbildungen veranschaulichen die jeweiligen Meßwerte vor und nach Behandlung für die einzelnen Probandenkollektive. Die "►", "◄" geben die mittleren Meßwerte vor bzw. nach Behandlung an. Die deskriptive Darstellung erfolgt in den Legenden.

Die Meproscillarin-Serumspiegel ändern sich zwischen dem 7. und 8. Tag nicht mehr gerichtet, weswegen für die Beurteilung die Mittelwerte am 7. und 8. Tag eingesetzt werden konnten. Bei einer alleinigen Applikation von Meproscillarin in einer Dosis von 0,75 mg täglich ergab sich somit eine mittlere Serumkonzentration von 0,75 ng/ml bei einer Schwankungsbreite von 0,35 ng/ml minimal bis 1,28 ng/ml maximal, wobei nur 3 Probanden eine MeproscillarinKonzentration von weniger als 0,5 ng/ml aufwiesen, 9 Versuchspersonen einen Meproscillarin Spiegel hatten, der zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml lag und 3 Personen einen zwischen 1,0 und 1,3 ng/ml erkennen ließen. Dagegen konnte bei zusätzlicher Gabe von 240 mg Verapamil pro die unter Beibehaltung der Mepro-

scillarindosis von 0,75 mg täglich eine Steigerung des Meproscillarin-Serumspiegels auf 1,16 ng/ml erreicht werden, bei einer Schwankungsbreite von 0,31 ng/ml minimal bis 2,72 ng/ml maximal, wobei nur 2 Probanden eine Meproscillarinkonzentration von weniger als 0,5 ng/ml aufwiesen, 6 Versuchspersonen eine solche zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml zeigten sowie 5 Personen einen Meproscillarin-Serumspiegel zwischen 1,0 und 2,0 ng/ml und sogar 2 Probanden einen von mehr als 2,0 ng/ml erkennen ließen. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Steigerung ($p < 0,05$) der Serumkonzentration um 55% bei gemeinsamer, gleichzeitiger Gabe von Meproscillarin und Verapamil gegenüber einer Monotherapie mit Meproscillarin.

3.1. EKG-Parameter

3.1.1. Herzfrequenz (HR)

Placebo-Gruppe

Proband Nr.	HR/min vor Beh.	HR/min nach Beh.	Δ HR/min
3	76.7	68.0	- 8.7
6	59.6	57.2	- 2.4
15	75.1	54.2	-20.9
20	61.7	65.1	3.4
21	58.3	58.7	0.4
26	69.3	62.6	- 6.7
36	63.6	61.3	- 2.3
40	70.1	77.2	7.1
43	62.3	53.0	- 9.3
44	77.1	62.1	-15.0
Mittel- wert :	67.4	61.9	- 5.5

Abbildung 1

Die Herzfrequenz (HR) vor und nach einer 8-tägigen Dauerapplikation von Placebo.

7 Probanden reagieren mit einer unterschiedlich starken Erniedrigung ihrer Herzfrequenz, wohingegen nur bei 3 Personen eine leichte bis mäßige Erhöhung der HR zu beobachten ist. Die mittlere Herzfrequenz vor Beginn der Medikamenteneinnahme beträgt 67.4 Schläge/min und sinkt am Ende der Behandlungsphase im Mittel um 5.5 auf 61.9 Schläge/min ab.

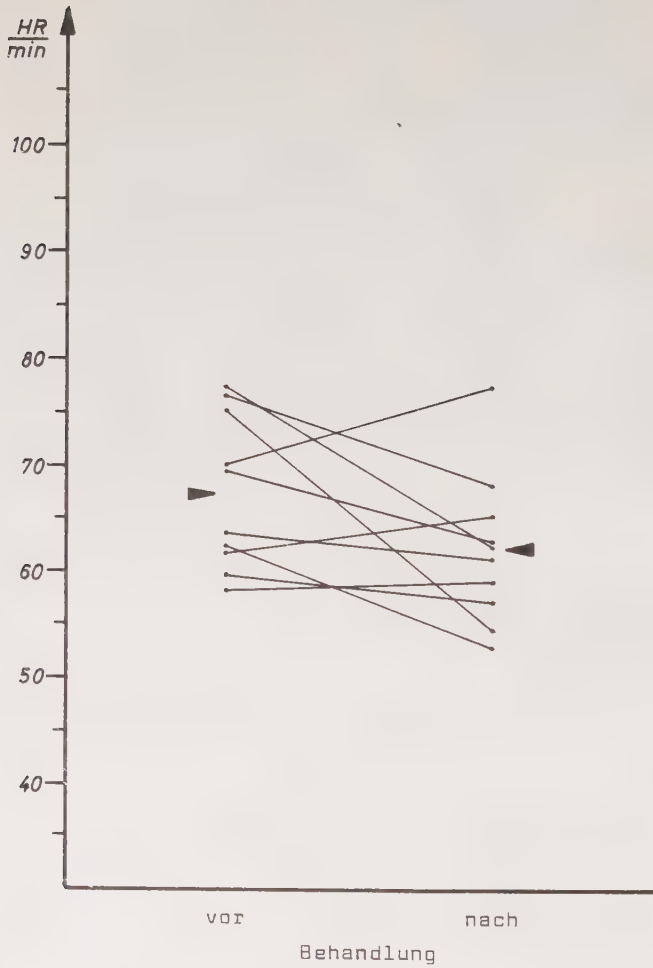


Abbildung 1

Verapamil-Gruppe

Proband Nr.	HR/min vor Beh.	HR/min nach Beh.	Δ HR/min
5	72.6	81.8	9.2
7	61.7	67.1	5.4
11	74.8	88.2	13.4
12	69.8	67.9	- 1.9
14	85.7	83.1	- 2.6
19	59.9	52.0	- 7.9
23	76.6	85.4	8.8
24	76.2	67.6	- 8.6
39	68.4	66.9	- 1.5
41	79.9	69.4	-10.4
42	58.7	61.2	2.5
48	71.8	73.7	1.9
52	56.2	65.4	9.2
53	63.3	64.8	1.5
55	56.5	65.5	9.0
Mittel- wert :	68.8	70.7	1.9

Abbildung 2

Die Herzfrequenz (HR) vor und nach einer 8-tägigen Dauerapplikation von Verapamil.

Bei insgesamt 9 Probanden ist eine verschiedenen starke Zunahme der Herzfrequenz zu beobachten. Dagegen ergab sich bei 6 Probanden eine entsprechend deutliche Verlangsamung der Herzfrequenz, so daß sich im Mittel ein Anstieg der HR von 68.8 Schläge/min vor der Behandlung um 1.9 auf 70.7 Schläge/min nach der Behandlung feststellen läßt.

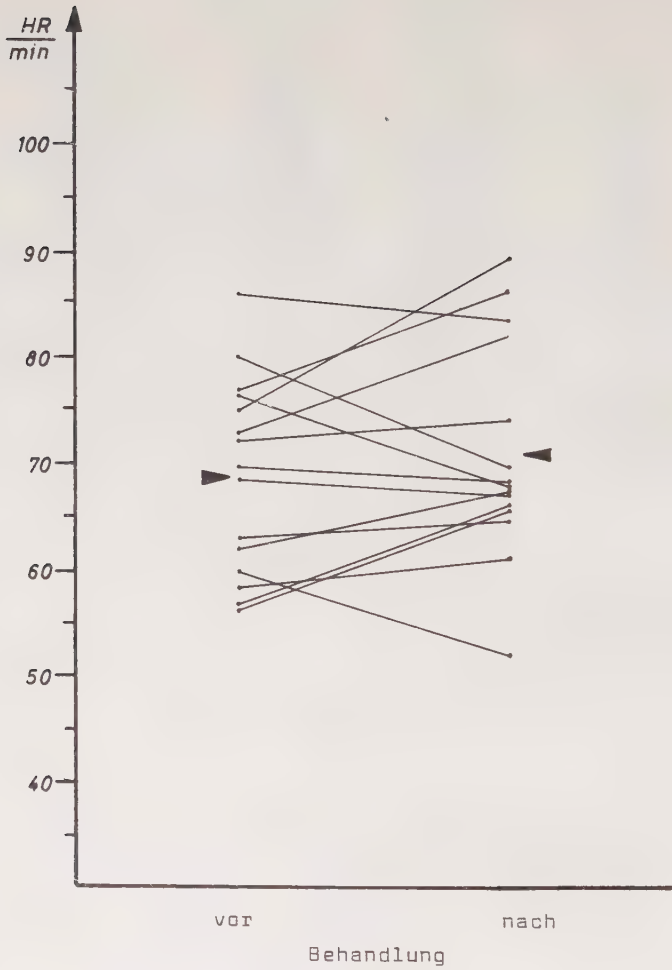


Abbildung 2

Meproscillarin-Gruppe

Proband Nr.	HR/min vor Beh.	HR/min nach Beh.	Δ HR/min
8	62.1	54.2	- 7.9
9	63.8	59.9	- 3.9
16	59.0	55.3	- 3.7
17	59.7	55.9	- 3.8
25	82.3	87.0	4.7
30	91.0	86.0	- 4.9
32	56.3	44.0	-12.3
33	64.4	57.3	- 7.1
38	56.1	54.6	- 1.5
46	69.8	62.0	- 7.8
47	61.2	61.3	0.1
49	74.7	62.7	-12.0
50	58.7	56.4	- 2.3
51	44.2	49.1	4.9
54	70.7	58.1	-12.6
Mittel- wert :	64.9	60.3	- 4.6

Abbildung 3

Die Herzfrequenz (HR) vor und nach einer 8-tägigen Dauerapplikation von Meproscillarin.

Ein Proband zeigt praktisch keine Veränderung der Herzfrequenz, und lediglich bei 2 Probanden ist ein leichter Anstieg der HR um 4 - 5 Schläge/min erkennbar. Im Gegensatz dazu steht ein Kollektiv von 12 Versuchspersonen, die zur Hälfte eine geringe Abnahme der HR um etwa 4 Schläge/min und zu je einem Viertel eine mäßige bzw. starke Frequenzverlangsamung von etwa 7 - 12 Schläge/min aufweisen. Insgesamt betrachtet sinkt also die Herzfrequenz von 64.9 Schlägen/min um 4.6 auf 60.3 Schläge/min im Mittel ab.

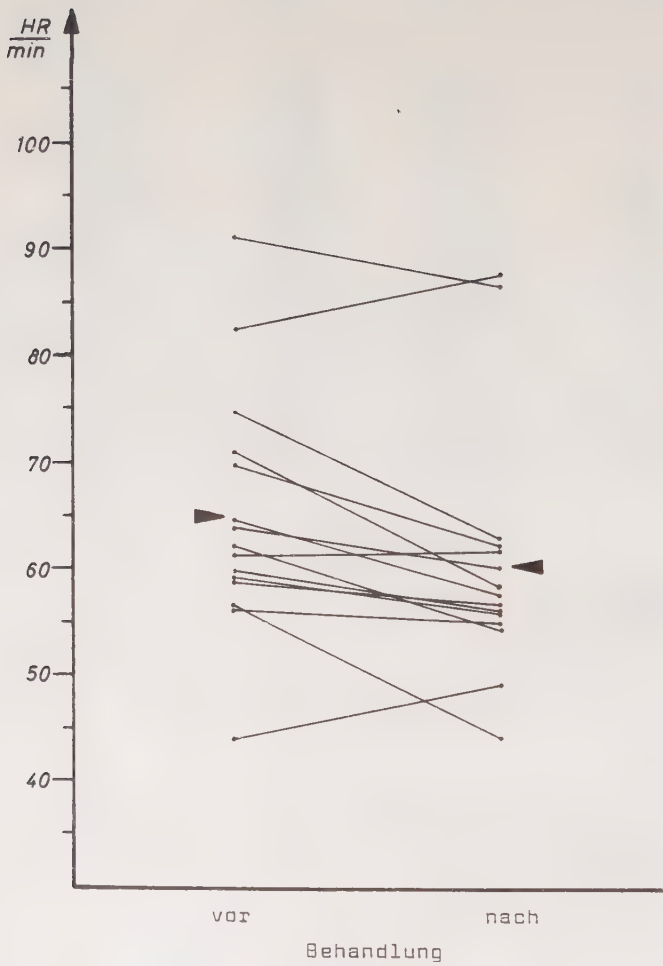


Abbildung 3

Verapamil plus Meproscillarín - Gruppe

Proband Nr.	HR/min vor Beh.	HR/min nach Beh.	Δ HR/min
1	70.4	88.7	18.3
2	62.2	56.3	- 5.9
4	83.0	72.8	-10.2
10	64.0	67.9	3.9
13	78.4	49.3	-29.1
18	77.1	66.3	-10.7
22	61.1	59.7	- 1.3
27	74.5	66.8	- 7.7
28	68.5	60.7	- 7.8
29	73.1	55.4	-17.7
31	59.8	60.0	0.2
34	66.8	60.6	- 6.2
35	56.2	50.6	- 5.6
37	65.5	67.9	2.4
45	69.4	77.7	8.3
Mittel- wert :	68.7	64.0	- 4.7

Abbildung 4

Die Herzfrequenz (HR) vor und nach einer 8-tägigen kombinierten Dauerapplikation von Verapamil und Meproscillarín.

Innerhalb des Verapamil-Meproscillarín-Kollektivs ist eine erhebliche Streuung der Meßresultate bemerkenswert. Einerseits zeigt ein Drittel der Probanden eine Herzfrequenzsteigerung verschiedener Stärke, andererseits aber reagieren die restlichen beiden Drittel mit einer ebenso unterschiedlich ausgeprägten Erniedrigung der HR. Insgesamt wird eine Senkung der Herzfrequenz um 4.7 Schläge/min von 68.7 auf 64.0 Schläge/min im Mittel erreicht.

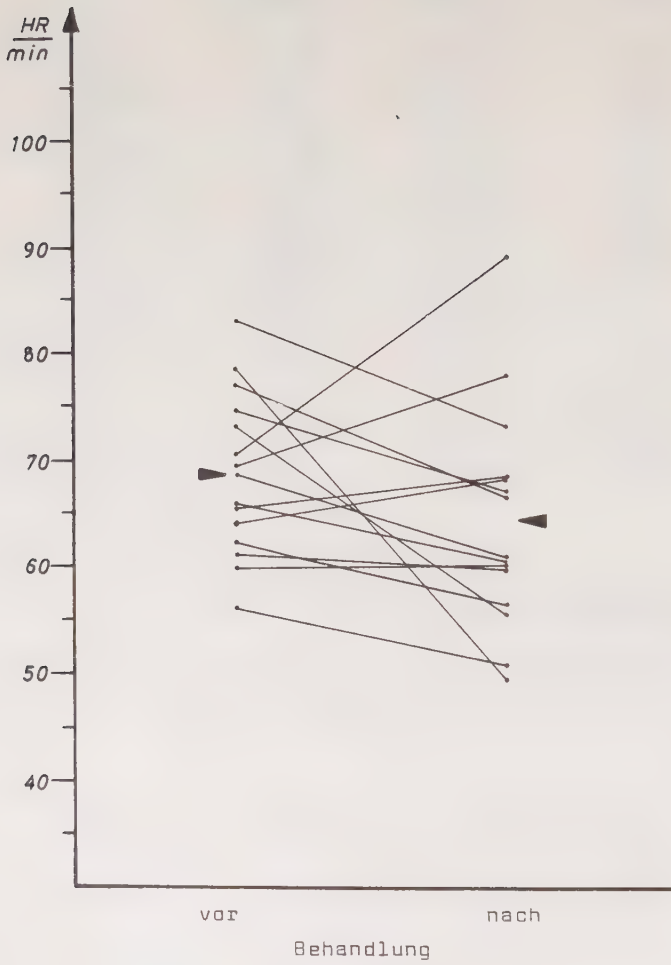


Abbildung 4

Abbildung 5

Im Blockdiagramm wird die Änderung der Herzfrequenz nach 8-tägiger Gabe von Placebo, Verapamil, Meproscillarín und Verapamil plus Meproscillarín gegenüber den Ausgangswerten vor der Behandlungsphase gleichzeitig nebeneinander dargestellt.

Zusammenfassend läßt sich erkennen, daß es lediglich unter dem Einfluß von Verapamil zu einem Frequenzanstieg um etwa 7 Schläge/min im Vergleich zu Placebo kommt, während Meproscillarín, Verapamil plus Meproscillarín und Placebo in gleichem Maße die HR um ca. 5 Schläge/min senken können.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Es sei an dieser Stelle nochmals auf die große Streuung bei der Kombination aus Verapamil und Meproscillarín hingewiesen.



Abbildung 5

3.1.2. Atrioventrikuläre Leitungszeit (PQ)

Placebo-Gruppe

Proband Nr.	PQ [ms] vor Beh.	PQ [ms] nach Beh.	Δ PQ [ms]
3	204.6	231.6	27.0
6	180.6	194.0	13.4
15	169.4	160.0	- 9.4
20	146.2	168.8	22.6
21	158.2	156.8	- 1.4
26	161.6	156.2	- 5.4
36	150.4	142.8	- 7.6
40	168.2	160.2	- 8.0
43	185.6	186.6	1.0
44	147.6	138.2	- 9.4
Mittel- wert :	167.2	169.5	2.3

Abbildung 6

Die AV-Leitungszeit (PQ) vor und nach 8-tägiger regelmäßiger Gabe von Placebo.

Innerhalb des Placebo-Kollektivs treten nur geringfügige Änderungen im Sinne einer Zu- bzw. Abnahme der PQ-Dauer auf, so daß letztlich im Mittel eine Zunahme um 2.3 ms von 167.2 ms auf 169.5 ms zu registrieren ist, was praktisch keine nennenswerte Veränderung der AV-Leitungszeit darstellt.

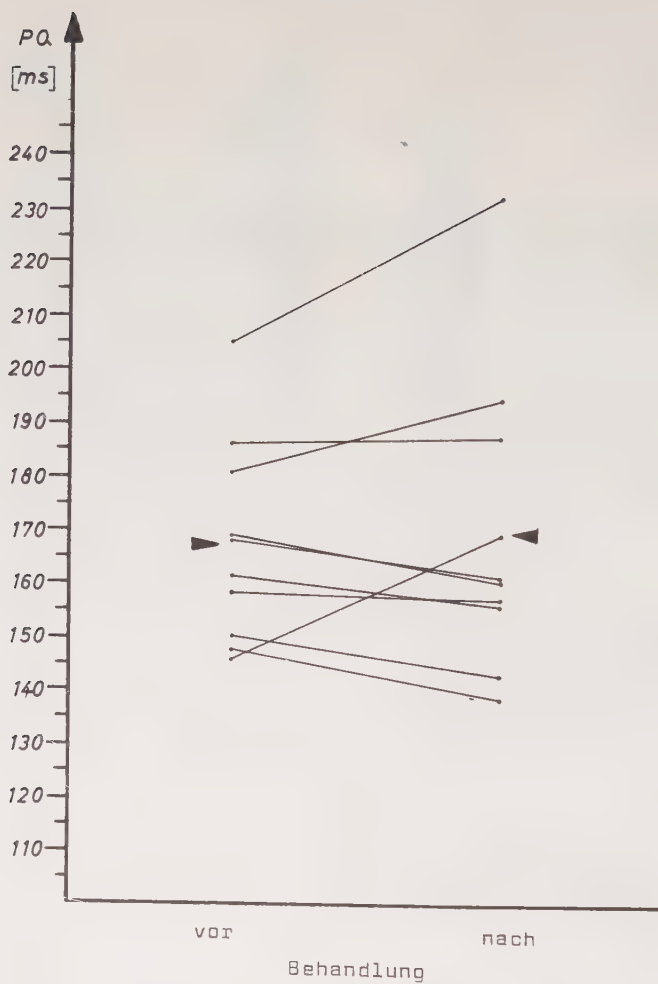


Abbildung 6

Verapamil-Gruppe

Proband Nr.	PQ [ms] vor Beh.	PQ [ms] nach Beh.	Δ PQ [ms]
5	122.6	147.4	24.8
7	172.0	230.2	58.2
11	155.4	225.0	69.6
12	188.8	239.4	50.6
14	158.4	197.6	39.2
19	148.8	142.4	- 6.4
23	160.4	182.2	21.8
24	150.2	201.2	51.0
39	127.6	182.8	55.2
41	223.8	256.6	32.8
42	178.2	188.8	10.6
48	151.8	224.0	72.2
52	195.2	400.0	204.8
53	197.2	222.2	25.0
55	162.2	182.2	20.0
Mittel- wert :	166.2	214.8	48.7

Abbildung 7

Die AV-Leitungszeit (PQ) vor und nach 8-tägiger regelmäßiger Behandlung mit Verapamil.

Lediglich bei einem Probanden tritt unter dem Einfluß dieses Medikamentes eine leichte Verkürzung der PQ-Dauer auf. Ansonsten reagiert die Verapamil-Gruppe mit einer Verlängerung der AV-Leitungszeit in der Größenordnung von etwa 20 - 60 ms, wobei ein Proband einen AV-Block 1. Grades mit einer Zunahme des PQ-Intervalls um 204.8 ms auf 400.0 ms aufweist. Weitere 6 Probanden zeigen einen AV-Block 1. Grades mit einer Überleitungszeit bis etwa 250 ms. Bei einer Versuchsperson wird ein bereits zuvor bestehender AV-Block 1. Grades noch weiter verstärkt. Es ergibt sich daraus im Mittel eine Verzögerung der AV-Überleitung von zuvor 166.2 ms um 48.7 ms auf 214.8 ms.

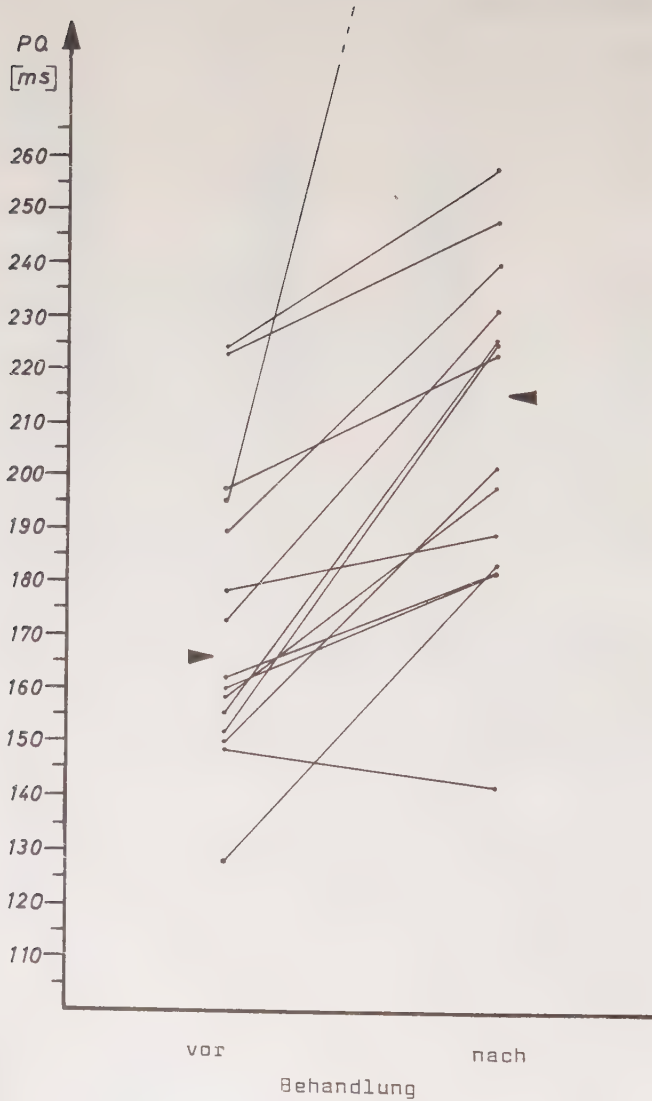


Abbildung 7

Meproscillarín-Gruppe

Proband Nr.	PQ [ms] vor Beh.	PQ [ms] nach Beh.	Δ PQ [ms]
8	195.0	196.2	1.2
9	141.2	150.4	9.2
16	188.4	193.8	5.4
17	175.2	178.4	3.2
25	135.0	121.8	-13.2
30	119.0	127.8	8.8
32	164.2	165.6	1.4
33	164.4	168.2	3.8
38	189.0	148.8	-40.2
46	179.4	192.4	13.0
47	159.6	167.2	7.6
49	148.2	147.6	- 0.6
50	176.8	173.0	- 3.8
51	119.2	121.2	2.0
54	140.2	146.6	6.4
Mittel-			
wert :	159.7	159.9	0.2

Abbildung 8

Die AV-Leitungszeit (PQ) vor und nach 8-tägiger
regelmäßiger Behandlung mit Meproscillarín.

Bei den Probanden der Meproscillarín-Gruppe las-
sen sich keine nennenswerten Veränderungen des
PQ-Intervalls erkennen, woraus sich auch im Mittel
praktisch keine Veränderung ergibt.

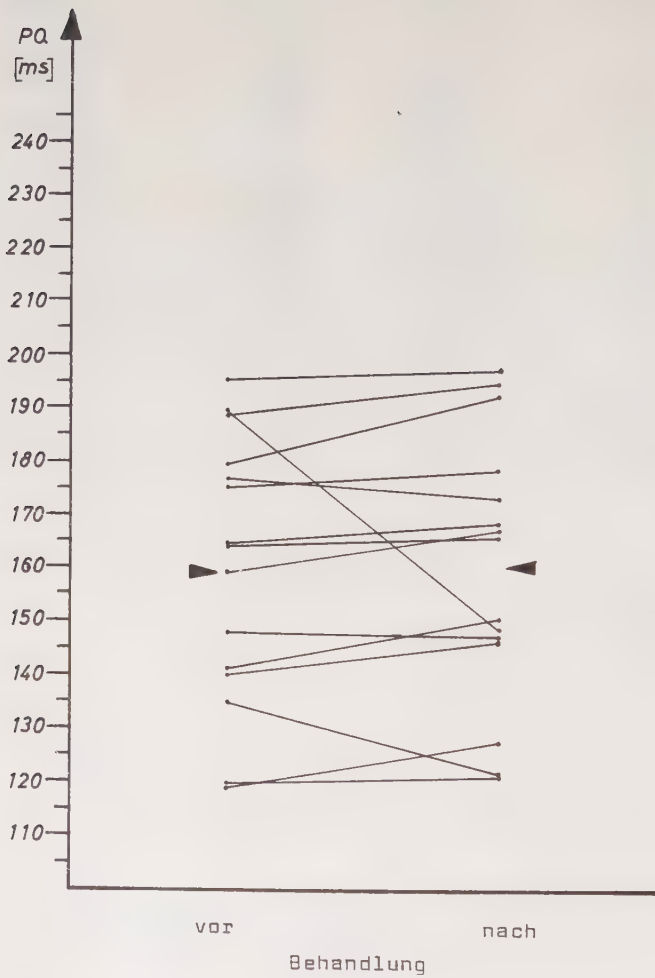


Abbildung 8

Verapamil plus Meproscillarín - Gruppe

Proband Nr.	PQ [ms] vor Beh.	PQ [ms] nach Beh.	Δ PQ [ms]
1	143.4	200.6	57.2
2	376.2	400.0	23.8
4	143.0	181.6	38.6
10	134.6	173.8	39.2
13	165.6	147.6	-18.0
18	162.0	235.6	73.6
22	173.4	315.0	141.6
27	181.6	452.0	270.4
28	167.6	400.0	232.4
29	138.8	400.0	261.2
31	175.0	198.6	23.6
34	171.2	194.0	22.8
35	130.8	400.0	269.2
37	127.8	168.6	40.8
45	152.2	190.0	37.8
Mittel-	169.5	270.5	101.0
wert :			

Abbildung 9

Die AV-Leitungszeit (PQ) vor und nach 8-tägiger regelmäßiger Behandlung mit Verapamil plus Meproscillarín.

In dieser Gruppe war die Zunahme der AV-Leitungszeit noch deutlicher als im Verapamil-Kollektiv. Abgesehen von einer Versuchsperson, die eine Verkürzung der PQ-Dauer erkennen läßt und eines weiteren Probanden, der als Leistungssportler vor Behandlung bereits einen AV-Block 1. Grades aufweist, ist eine deutliche Verlangsamung der Überleitungszeit zu beobachten und zwar bei 9 Personen um etwa 20 - 100 ms und bei 5 Personen um bis zu 270 ms. Insgesamt zeigen 7 Probanden, deren PQ-Zeit zuvor in der Norm lag, am Ende der Dauerapplikation einen AV-Block 1. oder 2. Grades mit Wenckebach-Periodik. Ausnahmslos alle AV-Überleitungsstörungen verschwanden nach körperlicher Belastung. Im Mittel wird die AV-Leitungszeit von 169.5 ms auf 270.5 ms also um 101.0 ms erheblich verlängert.

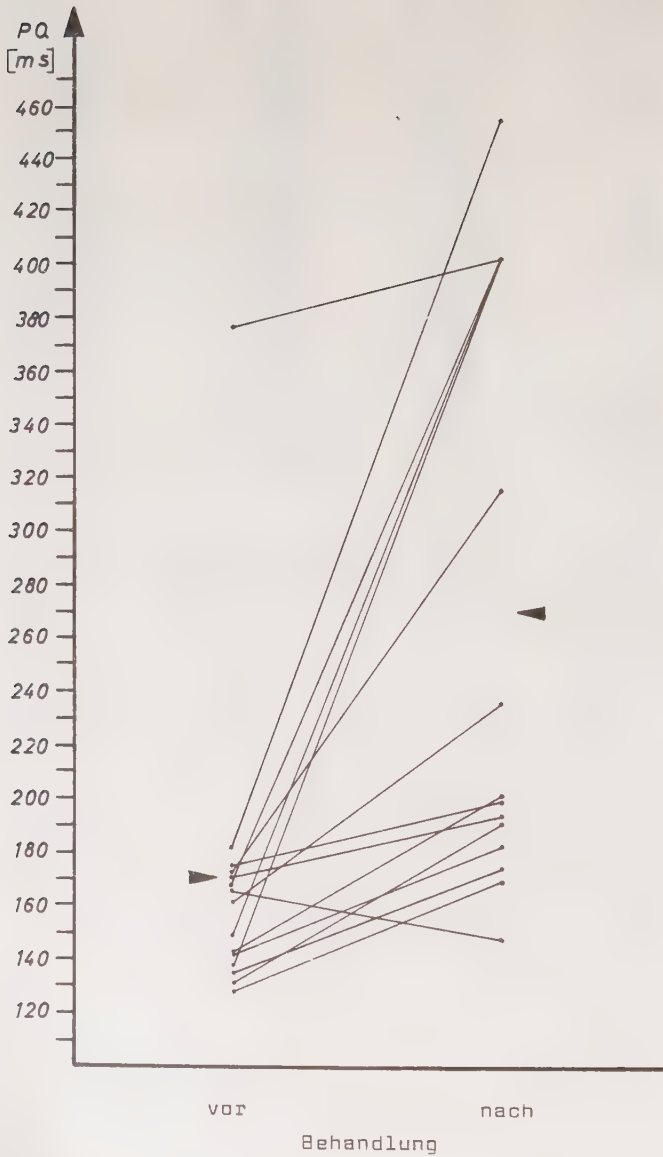


Abbildung 9

Abbildung 10

Die Abbildung 10 zeigt zusammenfassend die Änderung der AV-Leitungszeit am Ende der Behandlungsphase. Alle 4 Präparate-Kollektive sind zur besseren Übersicht nebeneinander dargestellt.

Man erkennt, daß unter Placebo und Meproscillarir fast keine Änderung der PQ-Zeit eintritt, dagegen bei Verapamil eine deutliche Verzögerung der Überleitungszeit bei praktisch allen Probanden zu erkennen ist. Der gleiche Sachverhalt, nur noch erheblich ausgeprägter, wird auch bei der Kombination aus Verapamil plus Meproscillarir registriert, wobei sogar in 5 Fällen eine Änderung der AV-Leitungszeit von mehr als 100 ms auftritt.

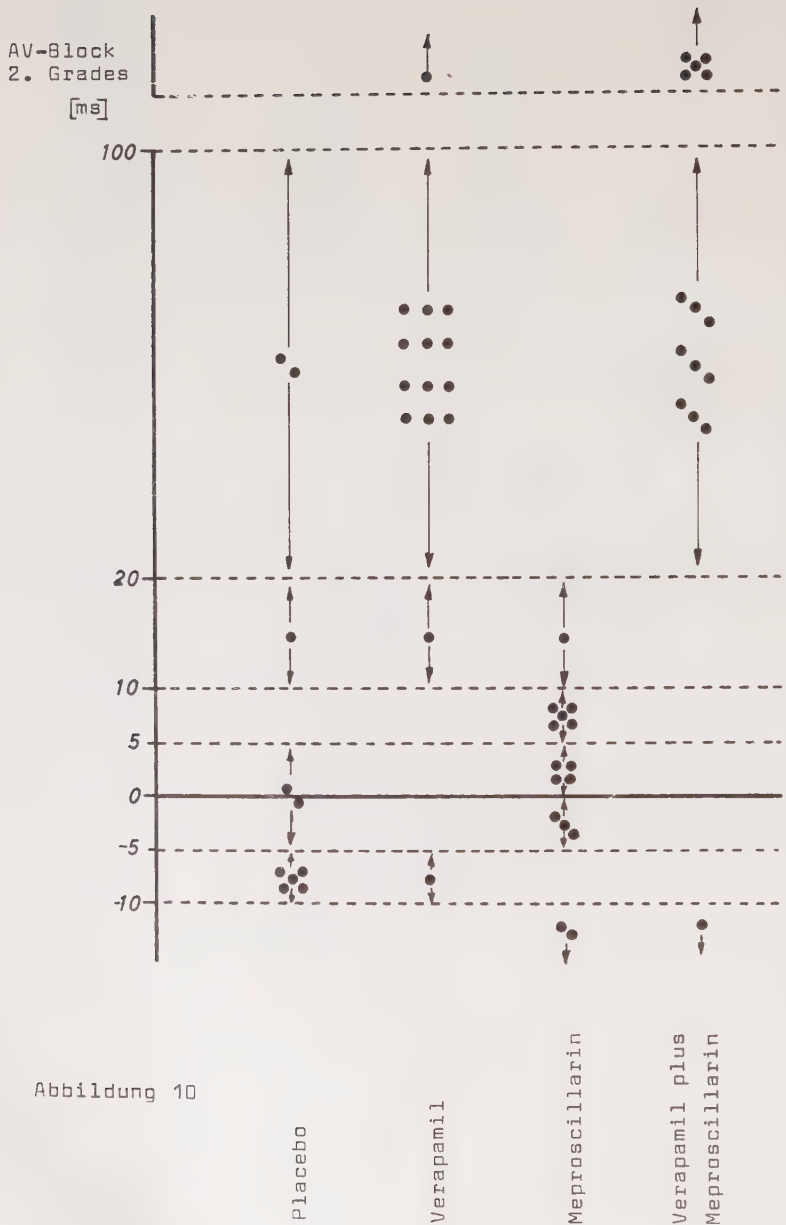


Abbildung 10

3.1.3. Frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc)

Placebo-Gruppe

Proband Nr.	QTc [ms] vor Beh.	QTc [ms] nach Beh.	Δ QTc [ms]
3	418.0	413.0	- 5.0
6	369.0	370.0	1.0
15	423.0	420.0	- 3.0
20	389.0	409.0	20.0
21	389.0	401.0	12.0
26	434.0	429.0	- 5.0
36	426.0	425.0	- 1.0
40	417.0	421.0	4.0
43	371.0	369.0	- 2.0
44	416.0	396.0	-20.0
Mittel- wert :	405.2	405.3	0.1

Abbildung 11

Die frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc) vor und nach 8-tägiger Dauerapplikation von Placebo.

Innerhalb der Probandengruppe, die Placebo einnahm, treten nur relativ geringfügige Veränderungen im Sinne einer Verlängerung bzw. Verkürzung von QTc auf, so daß nach Behandlung im Mittel eine QTc-Dauer von 405.3 ms resultiert, die nur 0.1 ms über dem Ausgangswert vor Behandlung liegt.

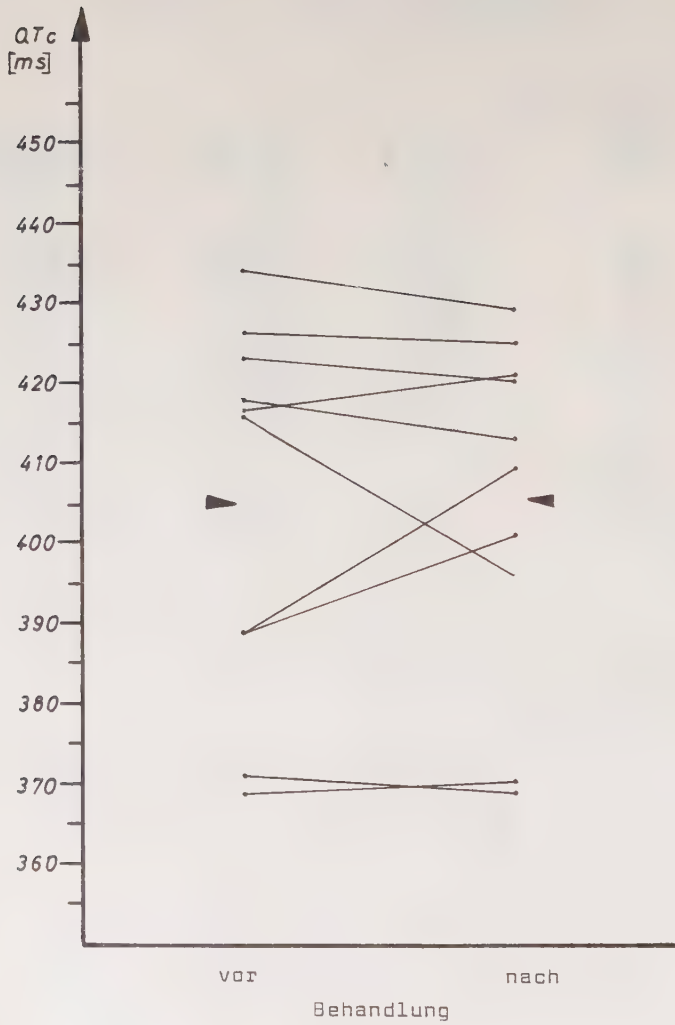


Abbildung 11

Verapamil-Gruppe

Proband Nr.	QTc [ms] vor Beh.	QTc [ms] nach Beh.	Δ QTc [ms]
5	398.0	418.0	20.0
7	394.0	399.0	5.0
11	431.0	431.0	0.0
12	434.0	436.0	2.0
14	407.0	412.0	5.0
19	408.0	396.0	-12.0
23	427.0	439.0	12.0
24	414.0	404.0	-10.0
39	400.0	393.0	- 7.0
41	383.0	385.0	2.0
42	401.0	402.0	1.0
48	393.0	401.0	8.0
52	372.0	384.0	12.0
53	388.0	405.0	17.0
55	387.0	406.0	19.0
Mittel- wert :	402.4	407.4	4.9

Abbildung 12

Die frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc) vor und nach 8-tägiger Dauerapplikation von Verapamil.

Bei einem Probanden bleibt die Behandlung ohne Einfluß auf die elektrische Systolendauer, 3 Probanden zeigen eine Abnahme leichten Grades, wohingegen 11 Versuchspersonen eine leichte bis mäßige Zunahme der frequenzkorrigierten QT-Dauer erkennen lassen. Im Mittel resultiert ein Anstieg von 402.4 ms um ca. 5 ms auf einen Wert von 407.4 ms.

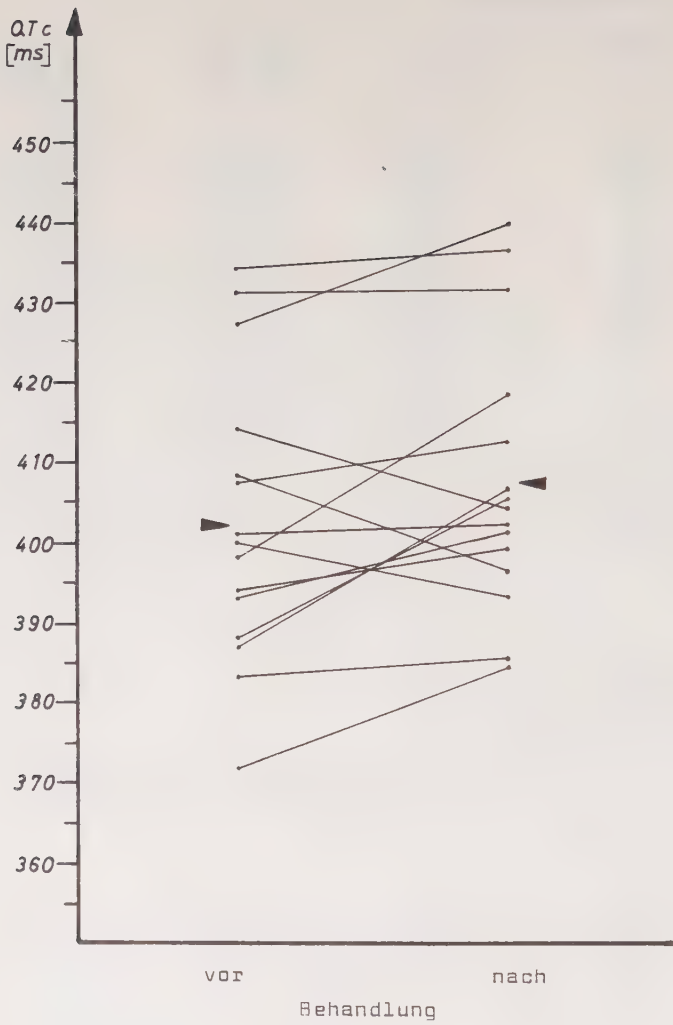


Abbildung 12

Meproscillarin-Gruppe

Proband Nr.	QTc [ms] vor Beh.	QTc [ms] nach Beh.	Δ QTc [ms]
8	401.0	363.0	-38.0
9	405.0	379.0	-26.0
16	374.0	362.0	-12.0
17	386.0	360.0	-26.0
25	438.0	428.0	-10.0
30	415.0	397.0	-18.0
32	370.0	356.0	-14.0
33	390.0	378.0	-12.0
38	422.0	418.0	- 4.0
46	395.0	357.0	-38.0
47	398.0	372.0	-26.0
49	402.0	377.0	-25.0
50	388.0	367.0	-21.0
51	377.0	362.0	-15.0
54	399.0	363.0	-36.0
Mittel-			
wert :	397.3	375.9	-21.4

Abbildung 13

Die frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc) vor und nach 8-tägiger Dauerapplikation von Meproscillarin.

Man kann innerhalb des Meproscillarin-Kollektivs eine mäßige bis deutliche Verringerung von QTc beobachten, die sich in Werten von etwa -12.0 ms bis maximal -38.0 ms ausdrückt. Bei keinem der Probanden läßt sich eine Verlängerung der elektrischen Systolendauer nachweisen.

Es resultiert im Mittel eine Verkürzung der QTc-Dauer um 21.4 ms von zuvor 397.3 ms auf 375.9 ms am Ende der Behandlungsphase.

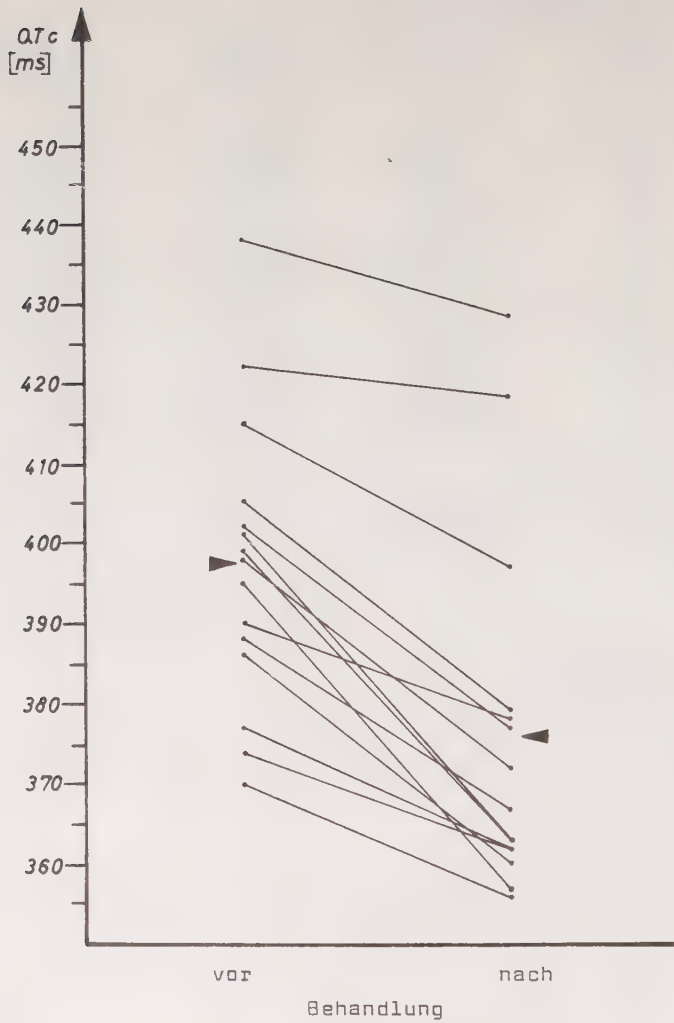


Abbildung 13

Verapamil plus Meprosccillarin - Gruppe

Proband Nr.	QTc [ms] vor Beh.	QTc [ms] nach Beh.	Δ QTc [ms]
1	420.0	437.0	17.0
2	387.0	358.0	-34.0
4	413.0	411.0	- 2.0
10	403.0	378.0	-25.0
13	438.0	402.0	-36.0
18	409.0	382.0	-27.0
22	381.0	373.0	- 8.0
27	425.0	399.0	-26.0
28	423.0	402.0	-21.0
29	395.0	376.0	-19.0
31	425.0	425.0	0.0
34	387.0	363.0	-24.0
35	374.0	363.0	-11.0
37	387.0	353.0	-34.0
45	383.0	389.0	6.0
Mittel-	403.3	387.4	-15.9
wert :			

Abbildung 14

Die frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc) vor und nach 8-tägiger Dauerapplikation von Verapamil und Meprosccillarin in Kombination.

Bei einer Versuchsperson bleibt die Behandlung mit Verapamil plus Meprosccillarin ohne Einfluß auf QTc, ansonsten erkennt man ähnlich deutliche Verkürzungen der elektrischen Systolendauer wie in der Meprosccillarin-Gruppe; im Gegensatz dazu jedoch auch bei 2 Probanden eine Verlängerung von QTc.

Da die Streuung der Werte hier etwas größer ist als bei Meprosccillarin, ergibt sich im Mittel eine Senkung der QTc-Dauer von 403.3 ms um rund 16 ms auf 387.4 ms.

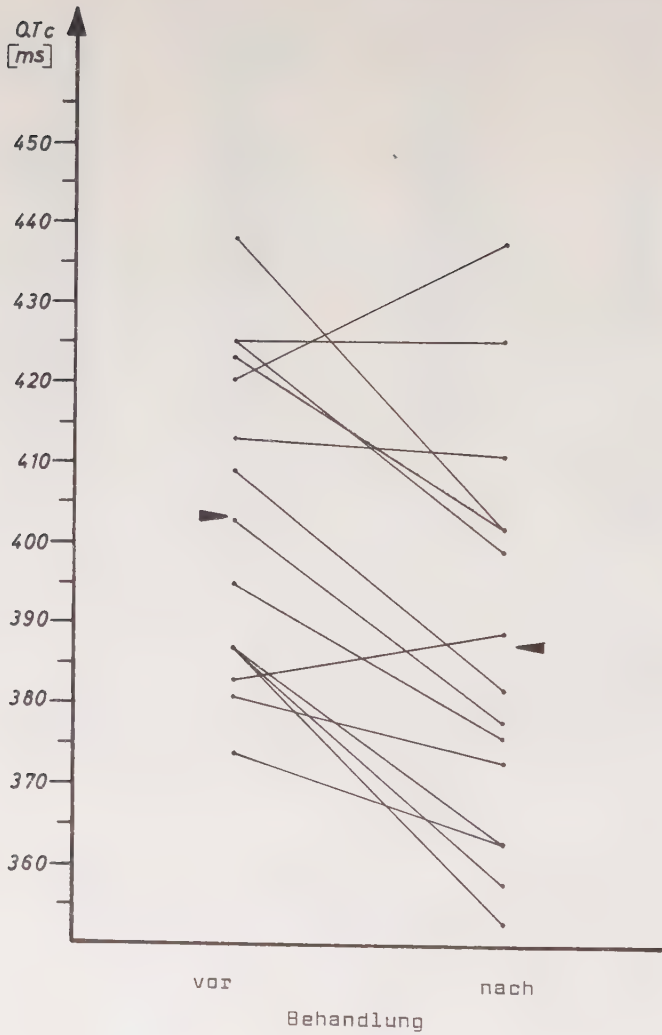


Abbildung 14

Abbildung 15

Die Abbildung 15 zeigt zusammenfassend die Änderung der frequenzkorrigierten QT-Dauer am Ende der Behandlungsphase. Zum besseren Vergleich sind alle 4 Medikamenten-Kollektive nebeneinander dargestellt.

Man erkennt, daß die frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc) im Mittel durch Placebo praktisch nicht verändert wird. Dagegen ist durch Meproscillarin eine Verkürzung um 21 ms und durch die Kombination von Verapamil und Meproscillarin eine um etwa 16 ms zu verzeichnen. Bei Verapamil beobachtet man einen Anstieg der QTc-Dauer um 5 ms. Es scheint, als ließe sich der QTc verlängernde Effekt des Verapamil quantitativ vom Meproscillarin-Effekt subtrahieren ($21 \text{ ms} - 5 \text{ ms} = 16 \text{ ms}$). Dadurch, daß im Placebo-Kollektiv praktisch keine Änderung aufgetreten ist, wird die gute Reproduzierbarkeit der Meßmethode dokumentiert.

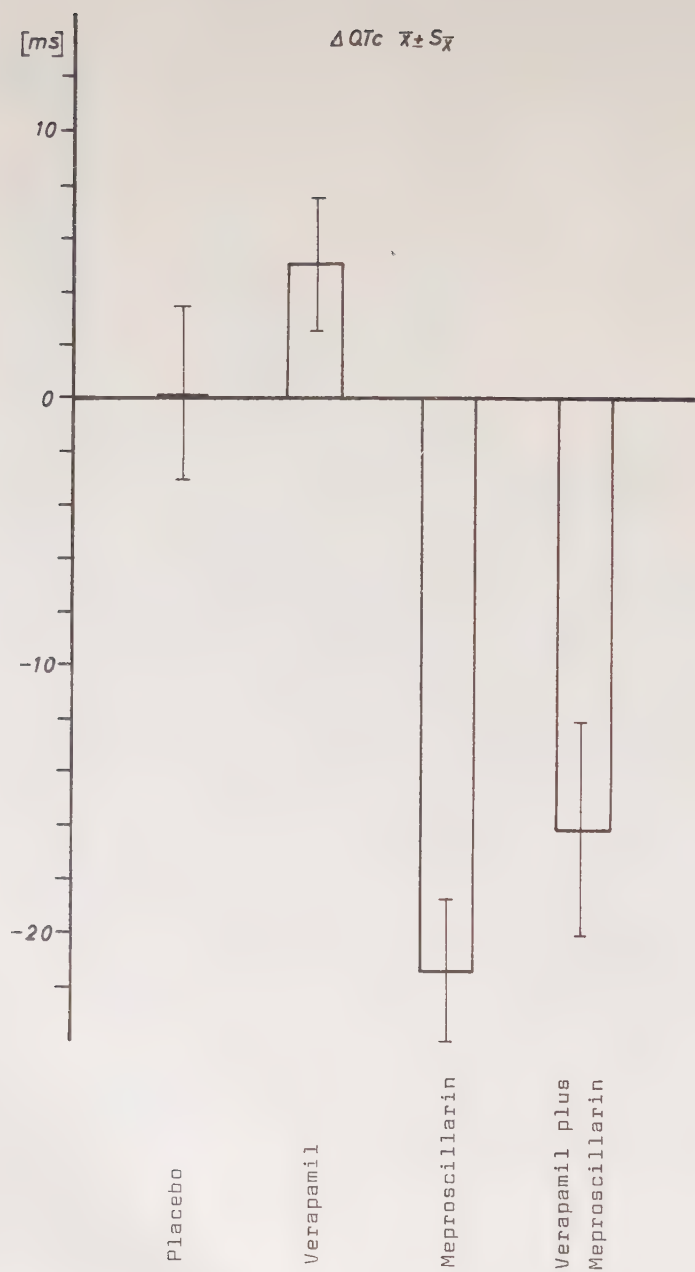


Abbildung 15

3.2. Systolische Zeitintervalle (STI)

3.2.1. Frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer (QS_{2c})

Placebo- Gruppe

Proband Nr.	QS_{2c} [ms] vor Beh.	QS_{2c} [ms] nach Beh.	ΔQS_{2c} [ms]
3	16.9	24.4	7.5
6	-51.1	-34.8	16.3
15	2.0	0.1	- 1.9
20	-17.4	-11.0	6.4
21	-18.8	-21.7	- 2.9
26	8.7	17.6	8.9
36	-22.7	-32.0	- 9.3
40	-16.6	-30.0	-13.4
43	-32.7	-30.0	2.8
44	-12.9	-18.3	- 5.4
Mittel- wert :	-14.5	-13.6	0.9

Abbildung 16

Die frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer (QS_{2c}) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Applikation von Placebo.

Die Gabe von Placebo führt nur zu geringen Schwankungen von QS_{2c} , so daß im Mittel nur eine Verlängerung von initial -14.5 ms um 0.9 ms auf -13.6 ms nach Ende der Behandlungsphase resultiert, was praktisch keine Veränderung darstellt.

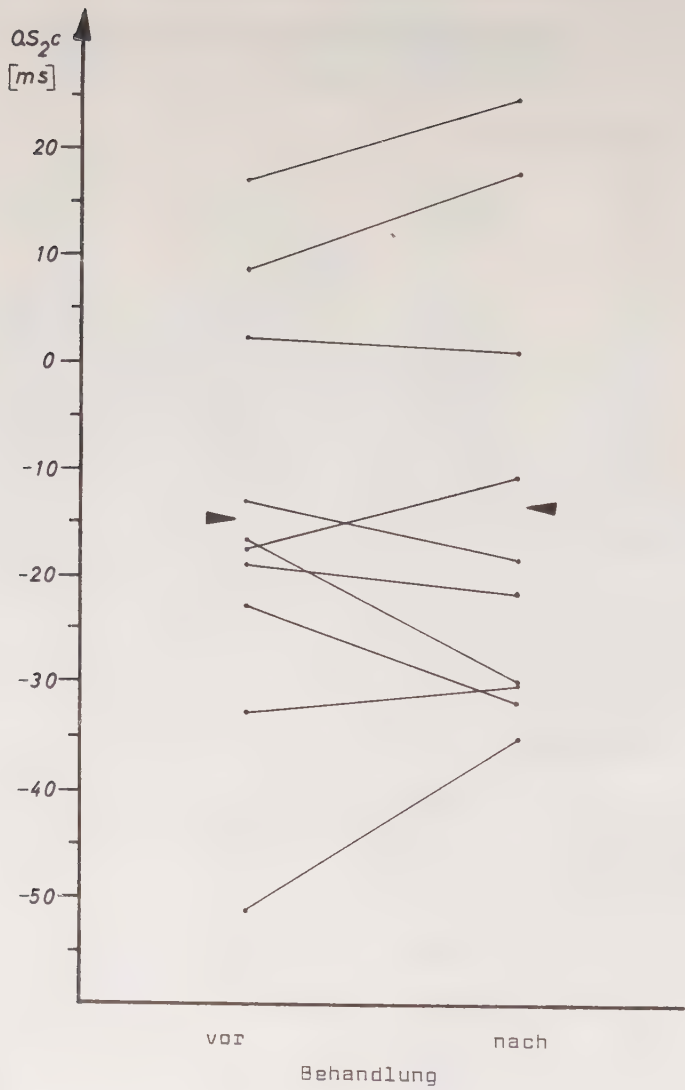


Abbildung 16

Verapamil-Gruppe

Proband Nr.	QS _{2c} [ms] vor Beh.	QS _{2c} [ms] nach Beh.	ΔQS _{2c} [ms]
5	-27.0	- 0.4	26.6
7	-39.8	-15.9	23.9
11	-13.4	- 3.0	10.4
12	-17.6	-14.6	3.0
14	-11.0	- 2.4	8.6
19	-20.8	-15.0	5.8
23	-12.7	- 5.1	7.6
24	-27.8	-34.7	- 6.9
39	-13.5	-14.4	- 0.9
41	-15.3	- 8.8	6.5
42	-13.6	-27.2	-13.6
48	-25.0	-23.7	1.3
52	-25.8	-28.3	- 2.5
53	-27.7	- 6.4	21.3
55	-53.5	-49.1	4.4
Mittel-	-23.0	-16.6	6.4
wert :			

Abbildung 17

Die frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer (QS_{2c}) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Applikation von Verapamil.

Lediglich bei 4 Probanden ergibt sich eine leichte Verkürzung von QS_{2c}, wohingegen alle übrigen Mitglieder der Verapamil-Gruppe mit einer relativ ausgeprägten Verlängerung der frequenzkorrigierten QS_{2c}-Dauer reagieren, was sich im Mittel in einem Anstieg um 6.4 ms ausdrückt, bei einem Ausgangswert vor Verapamil-Einnahme von -23.0 ms und einem Endwert von -16.6 ms.

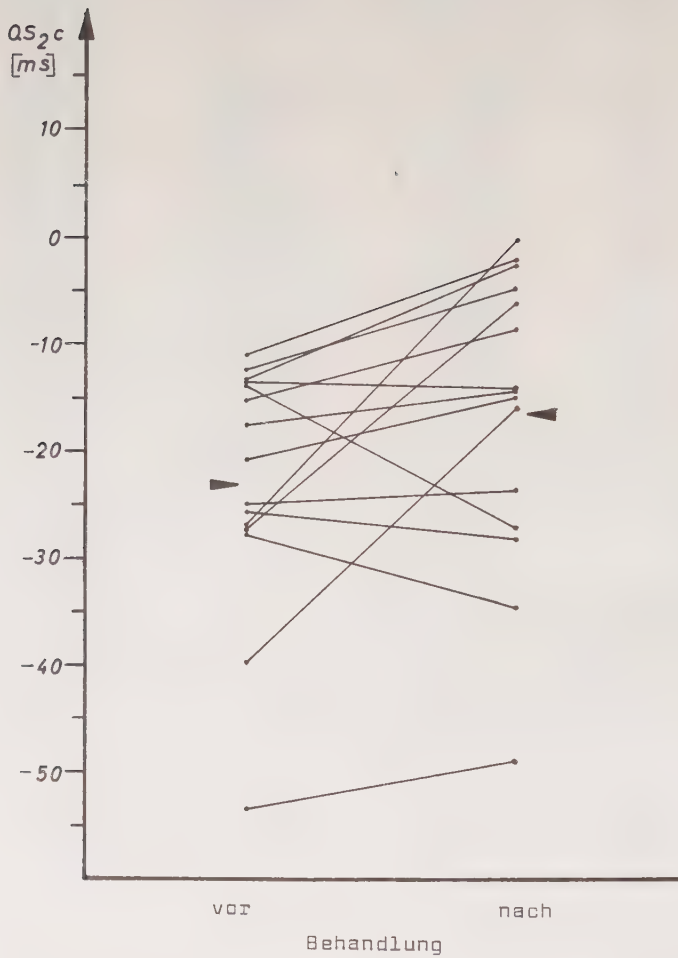


Abbildung 17

Meproscillarín-Gruppe

Proband Nr.	QS _{2c} [ms] vor Beh.	QS _{2c} [ms] nach Beh.	ΔQS _{2c} [ms]
8	-14.5	-45.0	-30.5
9	-12.8	-22.1	- 9.3
16	-30.8	-36.8	- 6.0
17	-32.2	-32.5	- 0.3
25	7.7	-24.2	-31.9
30	-16.3	-34.9	-18.7
32	-59.7	-72.5	-12.8
33	-24.6	-25.9	- 1.3
38	-18.4	-21.9	- 3.5
46	-22.5	-26.8	- 4.3
47	-42.1	-56.6	-14.5
49	-28.7	-41.3	-12.6
50	-25.6	-45.1	-19.5
51	-24.6	-45.4	-20.8
54	- 3.6	-32.1	-28.5
Mittel- wert :	-23.2	-37.5	-14.3

Abbildung 18

Die frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer (QS_{2c}) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Applikation von Meproscillarín.

Bei keinem der Probanden kam es unter dem Einfluß von Meproscillarín zu einer Zunahme der frequenzkorrigierten QS_{2c}-Dauer; alle lassen eine deutliche Verkürzung von QS_{2c} erkennen, was im Mittel 14.3 ms ausmacht und einer Verringerung von im Mittel -23.2 ms vor auf -37.5 ms nach der Behandlung entspricht.

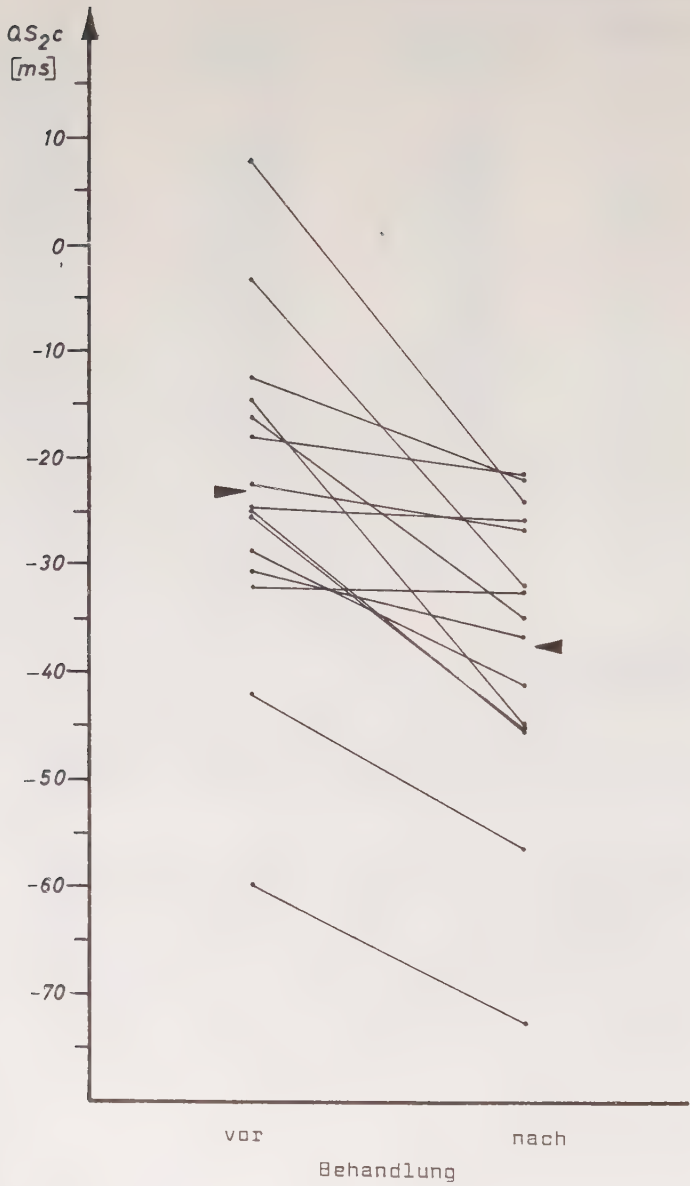


Abbildung 18

Verapamil plus Meproscillarin - Gruppe

Proband Nr.	QS _{2c} [ms] vor Beh.	QS _{2c} [ms] nach Beh.	Δ QS _{2c} [ms]
1	- 8.8	4.0	12.8
2	-15.6	-48.8	-33.2
4	9.3	-11.3	-20.6
10	-31.6	-47.9	-16.3
13	-31.5	-72.3	-40.8
18	-32.6	-43.3	-10.7
22	-17.9	-45.8	-27.9
27	-19.7	-33.4	-13.8
28	- 9.8	-38.0	-28.2
29	-20.8	-36.3	-15.5
31	-20.7	-48.3	-27.6
34	-38.7	-53.4	-14.7
35	-35.0	-58.0	-23.0
37	-19.3	-28.1	- 8.8
45	-11.7	-12.1	- 0.4
Mittel- wert :	-20.3	-38.2	-17.9

Abbildung 19

Die frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer (QS_{2c}) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Applikation von Verapamil plus Meproscillarin.

Nur eine Versuchsperson reagierte mit einer Zunahme von QS_{2c}, dagegen kann man bei allen anderen Probanden des Verapamil plus Meproscillarin - Kollektivs eine noch ausgeprägtere Verringerung der frequenzkorrigierten QS₂-Dauer als unter Meproscillarin beobachten. Dies drückt sich in einer mittleren Verkürzung der frequenzkorrigierten elektromechanischen Systole um 17.9 ms von initial -20.3 ms auf einen Wert von -38.2 ms am Ende der Applikationsphase aus.

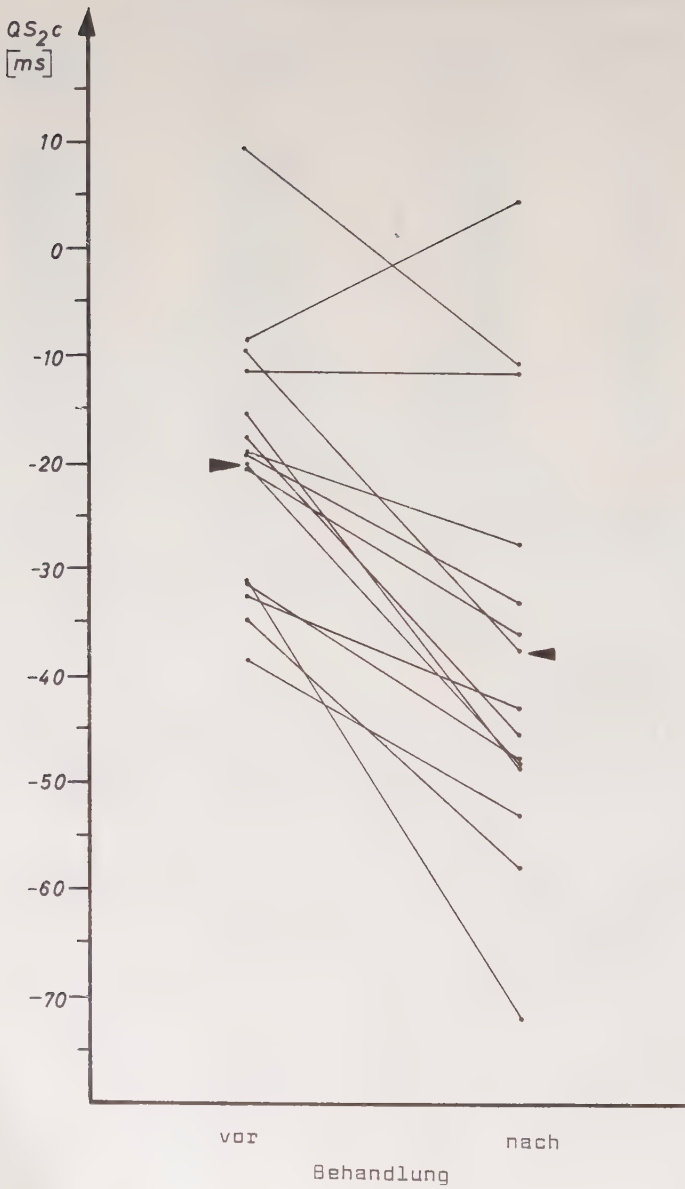


Abbildung 19

Abbildung 20

Abbildung 20 zeigt zusammenfassend die Änderung der frequenzkorrigierten elektromechanischen Systolendauer (QS_2c) gegenüber dem Ausgangswert vor Behandlung. Die 4 Präparategruppen sind zum besseren Vergleich nebeneinander dargestellt.

Unter dem Einfluß von Verapamil kommt es zu einer Verlängerung von QS_2c um etwa 6 ms, was eine leicht negativ inotrope Wirkung widerspiegeln würde. Anders bei Meproscillarin und der Kombination aus Verapamil und Meproscillarin. Hier ist bei beiden Probanden-Kollektiven eine Verkürzung der frequenzkorrigierten QS_2 -Dauer zu beobachten. Meproscillarin übt einen positiv inotropen Effekt aus, wobei die Systolendauer um ca. 14 ms verkürzt wird. Diese positiv inotrope Wirkung des Meproscillarin wird durch Zugabe von Verapamil im Kombinationspräparat noch weiter verstärkt, so daß eine Reduzierung von QS_2c um zusätzliche 4 ms auf -18 ms erreicht werden kann, was einerseits einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Meproscillarin und Verapamil plus Meproscillarin auf der einen Seite sowie Placebo und Verapamil auf der anderen Seite erkennen läßt. Ferner wird im Vergleich zu Placebo wiederum die gute Reproduzierbarkeit der Meßmethode demonstriert.

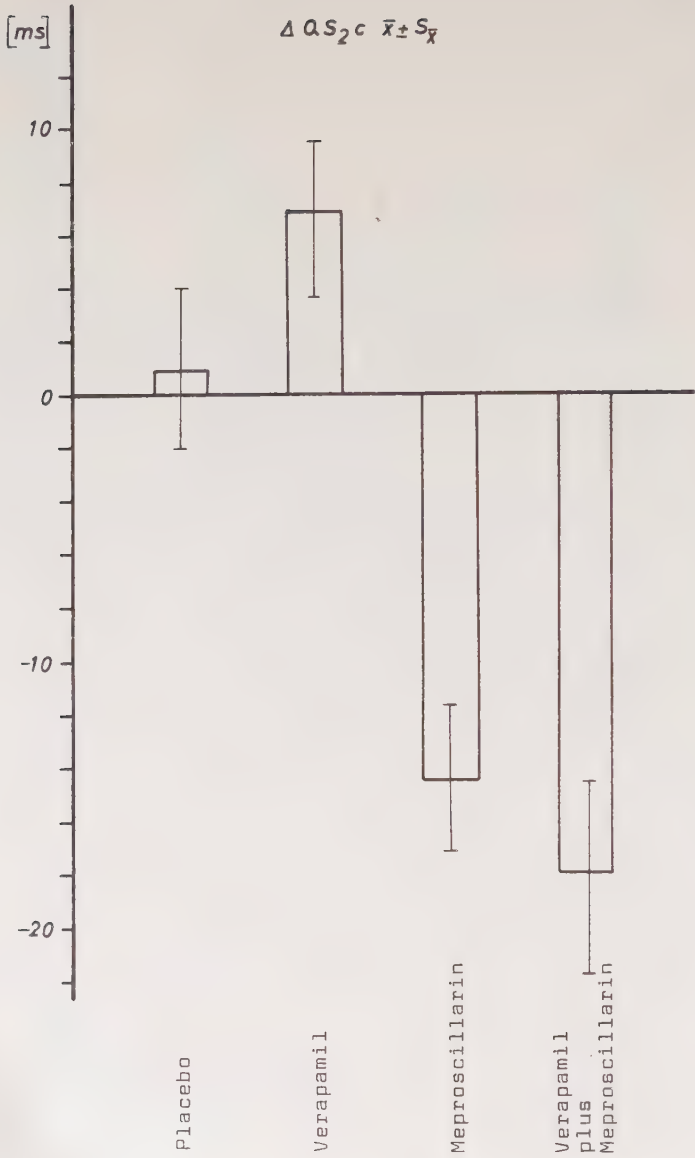


Abbildung 20

3.2.2. Frequenzkorrigierte Anspannungszeit (PEP^{*}c)

Placebo-Gruppe

Proband Nr.	PEP [*] c [ms] vor Beh.	PEP [*] c [ms] nach Beh.	Δ PEP [*] c [ms]
3	54.7	56.4	1.7
6	29.2	30.7	1.5
15	37.8	18.7	-19.1
20	20.9	38.2	17.3
21	31.7	39.1	7.4
26	34.7	44.9	10.2
36	20.4	30.9	10.5
40	33.4	29.3	- 4.1
43	18.3	31.2	12.9
44	44.2	35.0	- 9.2
Mittel- wert :	32.5	35.4	2.9

Abbildung 21

Die frequenzkorrigierte Anspannungszeit (PEP^{*}c) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Einnahme von Placebo.

Bei 3 Probanden kommt es zu einer leichten bis mäßigen Verkürzung, dagegen bei allen anderen Versuchspersonen zu einer ebensolchen Verlängerung von PEP^{*}c. Daraus resultiert im Mittel ein minimaler Anstieg um 2.9 ms bei einem Ausgangswert von 32.5 ms auf 35.4 ms am Ende der Applikationsperiode.

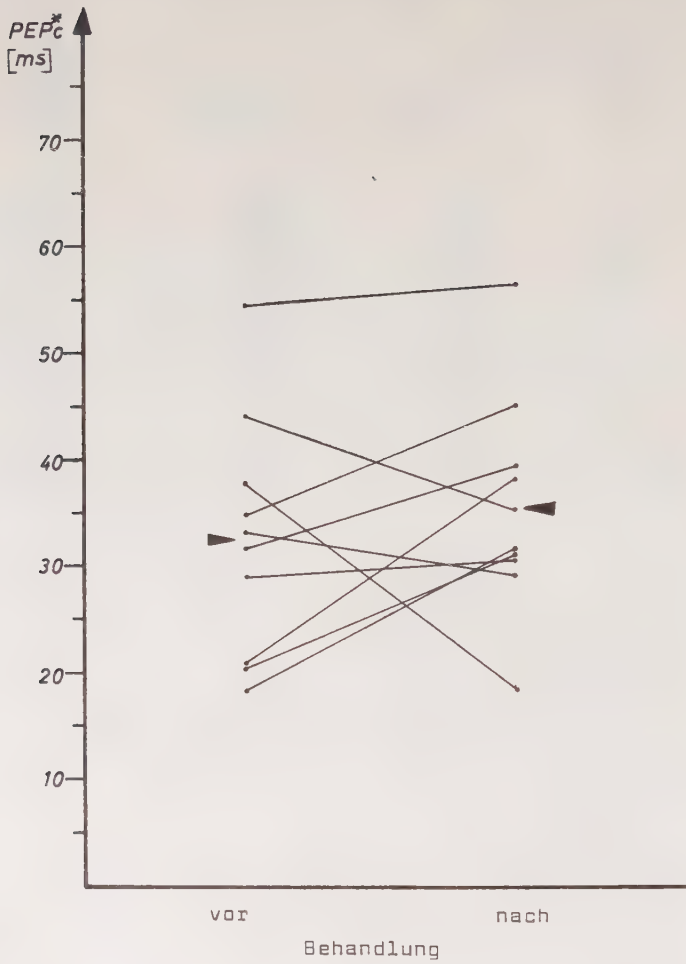


Abbildung 21

Verapamil-Gruppe

Proband Nr.	PEPc* [ms] vor Beh.	PEPc* [ms] nach Beh.	Δ PEPc* [ms]
5	82.8	61.3	-21.5
7	22.7	45.2	22.5
11	17.3	33.3	16.0
12	20.5	28.4	7.9
14	30.9	46.3	15.4
19	41.8	59.0	17.3
23	17.2	23.6	6.4
24	18.5	25.8	7.3
39	59.8	54.3	- 5.5
41	56.9	49.2	- 7.7
42	14.9	2.9	-12.0
48	15.7	18.9	3.2
52	16.7	16.3	- 0.4
53	51.7	63.5	11.8
55	8.0	9.8	1.8
Mittel- wert :	31.7	35.9	4.2

Abbildung 22

Die frequenzkorrigierte Anspannungszeit (PEPc*) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Einnahme von Verapamil.

Innerhalb des Verapamil-Kollektive tritt bei insgesamt 5 Versuchspersonen eine Verkürzung der PEPc* von unterschiedlicher Intensität auf, dagegen überwiegen bei den anderen 10 Probanden Werte, die meist eine relativ deutliche Verlängerung der frequenzkorrigierten Anspannungszeit anzeigen. Im Mittel ergibt sich eine Verlängerung der PEPc* von initial 31.7 ms um 4.2 ms auf 35.9 ms.

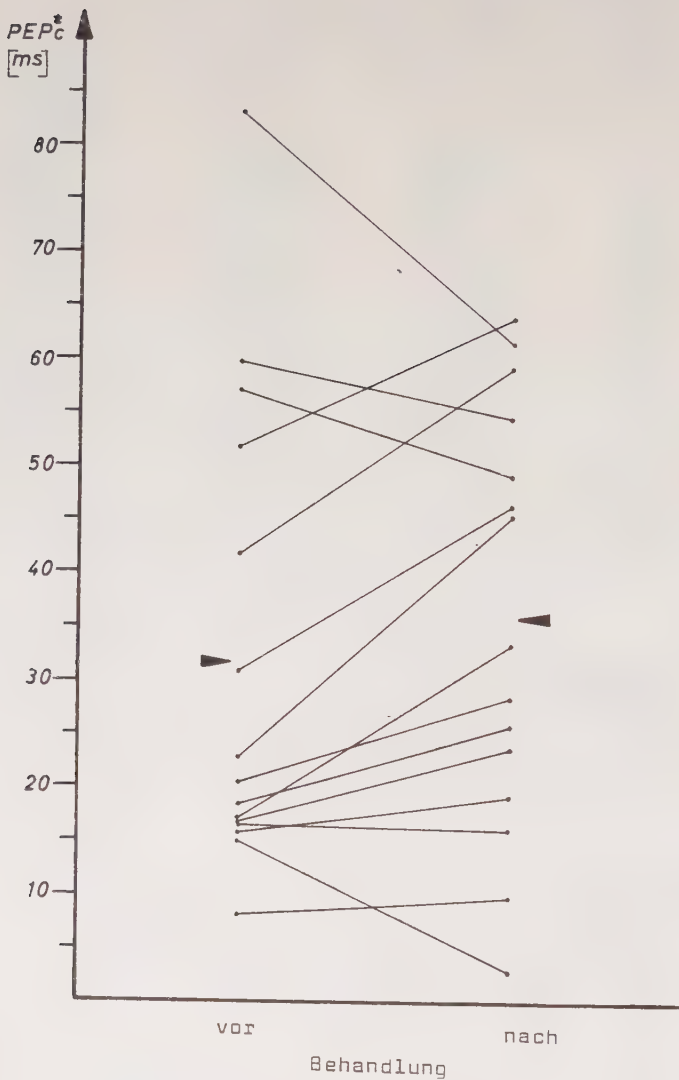


Abbildung 22

Meproscillarín-Gruppe

Proband	PEPc* [ms]	PEPc* [ms]	Δ PEPc* [ms]
Nr.	vor Beh.	nach Beh.	
8	54.0	33.1	-20.9
9	28.1	35.0	6.9
16	37.8	26.5	-11.3
17	13.5	23.5	10.0
25	36.3	22.6	-13.7
30	21.6	17.2	- 4.4
32	14.3	5.4	- 8.9
33	32.4	13.9	-18.5
38	12.8	20.2	7.4
46	27.5	32.2	4.7
47	18.5	17.1	- 1.4
49	10.3	23.5	13.2
50	18.7	1.3	-17.4
51	29.7	29.8	0.1
54	38.9	24.9	-14.0
Mittel-	26.3	21.8	- 4.5
wert :			

Abbildung 23

Die frequenzkorrigierte Anspannungszeit (PEPc*) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Einnahme von Meproscillarín.

Bei 9 der 15 Probanden kommt es unter dem Einfluß von Meproscillarín zu einer relativ deutlichen Abnahme der PEPc*, wobei die Mehrzahl der Werte im Bereich von etwa -11 bis -21 ms liegt. Dagegen reagieren 6 Versuchspersonen nur mit einer mäßigen Verlängerung der Anspannungszeit, wobei 2 Werte im Bereich von 10 bis 13 ms liegen. Daraus läßt sich im Mittel eine Verringerung der PEPc* von anfänglich 26.3 ms auf 21.8 ms um 4.5 ms erkennen.

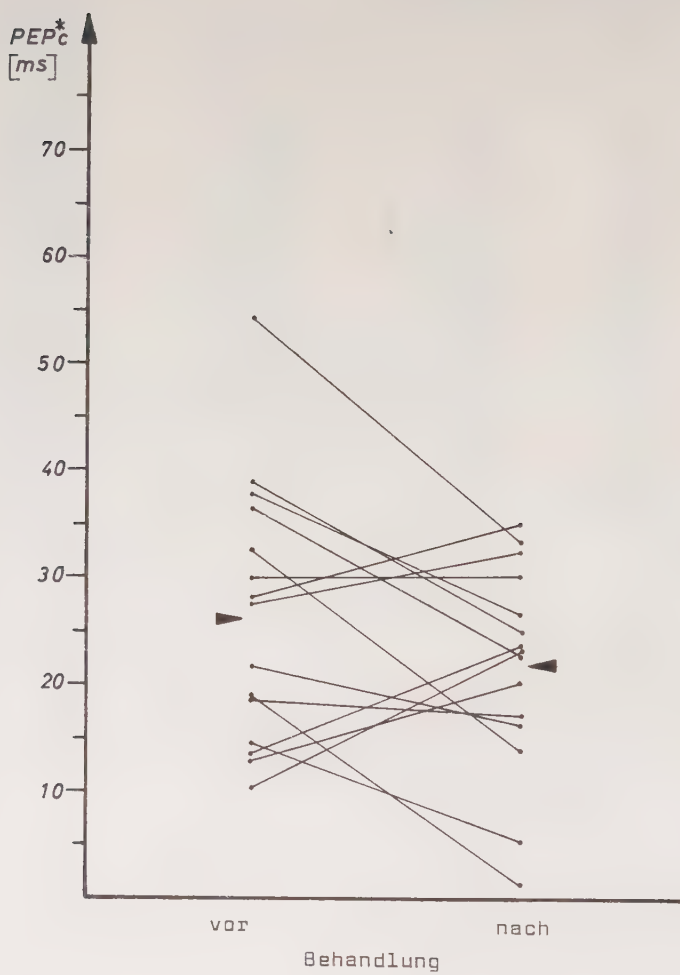


Abbildung 23

Verapamil plus Meproscillarin - Gruppe

Proband Nr.	PEP _C [*] [ms] vor Beh.	PEP _C [*] [ms] nach Beh.	ΔPEP _C [*] [ms]
1	22.6	27.1	4.5
2	57.7	51.5	- 6.2
4	62.0	48.5	-13.5
10	23.0	13.7	- 9.3
13	23.6	21.1	- 2.5
18	44.2	57.3	13.1
22	33.6	13.3	-20.3
27	25.6	28.1	2.5
28	10.0	5.9	- 4.1
29	36.0	27.2	- 8.8
31	25.9	14.0	-11.9
34	1.5	11.4	9.9
35	29.3	9.0	-20.3
37	20.2	25.2	5.0
45	20.2	21.3	1.1
Mittel- wert :	29.0	25.0	- 4.0

Abbildung 24

Die frequenzkorrigierte Anspannungszeit (PEP_C^{*}) vor und nach 8-tägiger, regelmäßiger Einnahme von Verapamil plus Meproscillarin.

Ähnlich wie unter Meproscillarin, kommt es auch innerhalb des Verapamil plus Meproscillarin-Kollektivs bei 9 Probanden zu einer Abnahme und bei 6 Versuchspersonen zu einer Verlängerung der PEP_C^{*} in vergleichbarer Größenordnung. Im Mittel resultiert daraus eine etwas geringere Verkürzung der frequenzkorrigierten Anspannungszeit von 29.0 ms vor Beginn der Behandlung um 4.0 ms auf 25.0 ms am Ende der Applikationsphase.

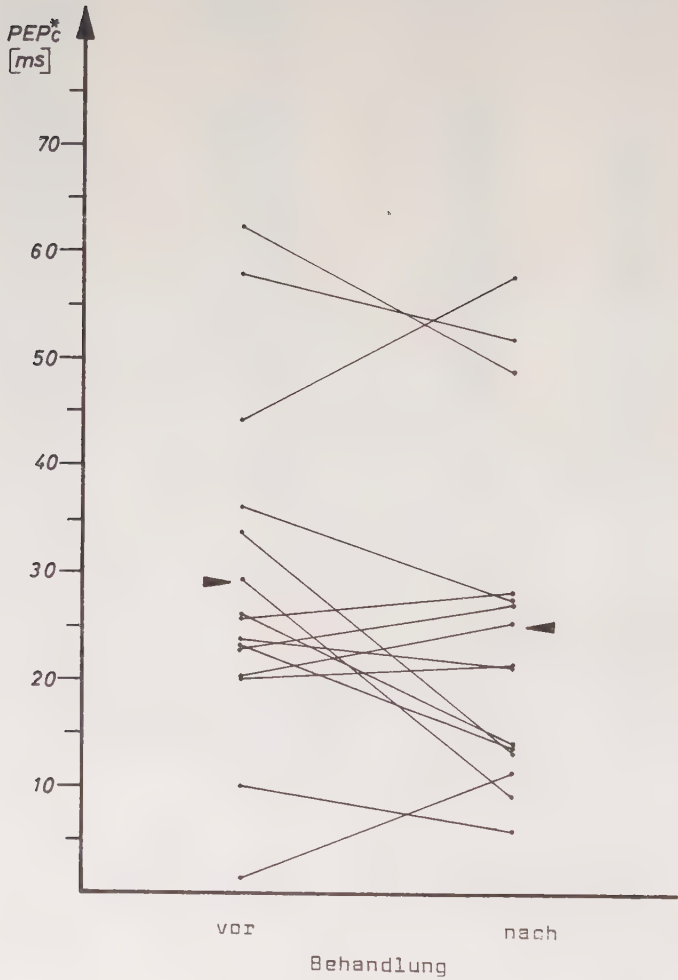


Abbildung 24

Abbildung 25

Abbildung 25 zeigt zusammenfassend die Änderung der frequenzkorrigierten Anspannungszeit (PEP_C^*) am Ende der Behandlung gegenüber einem Anfangswert vor Behandlungsbeginn. Zum besseren Vergleich sind alle 4 Medikamenten-Kollektive nebeneinander dargestellt.

Im Vergleich zu Placebo mit einer Änderung von etwa +3 ms bleibt Verapamil mit einer Steigerung von etwa 4 ms praktisch ohne Effekt. Dagegen zeigt sich auch hier der positiv inotrope Einfluß des Meproscillarin in einer Verkürzung der PEP_C^* um mehr als 4 ms, wobei auch die Kombination aus Verapamil und Meproscillarin eine etwa gleich intensive Wirkung aufweist.

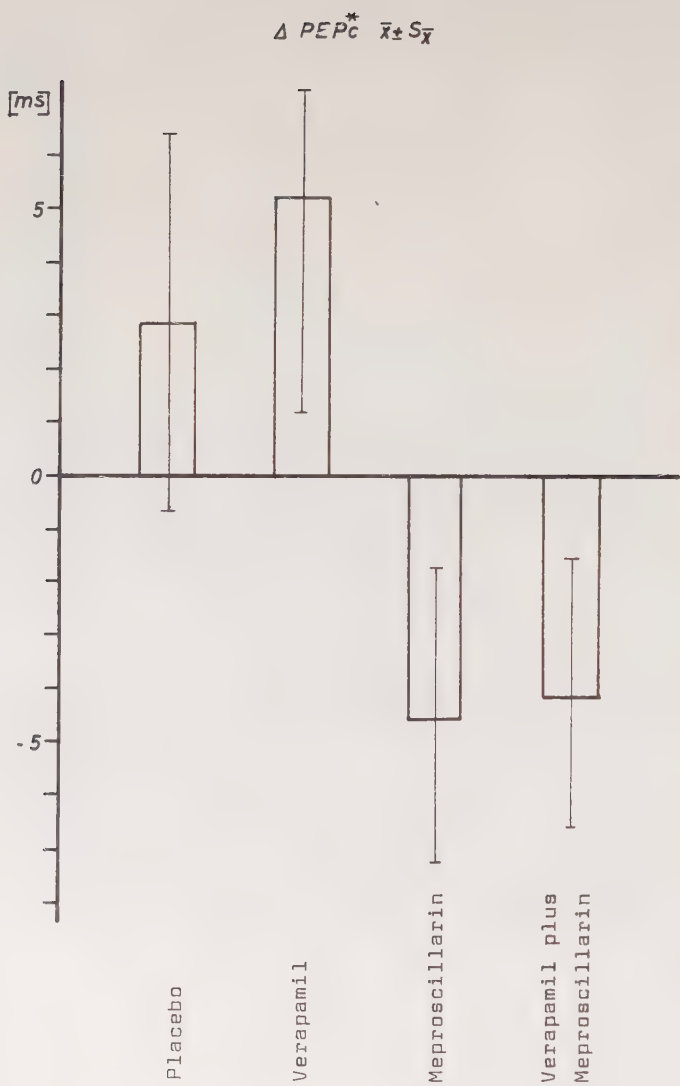


Abbildung 25

4. DISKUSSION

In dieser Studie mit Meproscillarin und Verapamil sowie deren Kombination konnten Einwirkungen auf EKG-Parameter und systolische Zeitintervalle während einer Erhaltungs Therapie gezeigt werden. Außerdem beeinflusste Verapamil pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften von Meproscillarin.

Es ist zu bedenken, daß die Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen durchgeführt wurden. Eine Übertragung der Resultate auf den Patienten erscheint zunächst problematisch. Allerdings haben WEISSLER und SCHOENFELD (92, 93) nachgewiesen, daß der Einfluß der Herzglykoside auf die systolischen Zeitintervalle sowohl von gesunden Personen als auch von herzinsuffizienten Patienten sehr ähnlich ist.

Weiterhin ist bei der Betrachtung der Resultate zu beachten, daß alle Messungen 2 Stunden nach der letzten Medikamentenapplikation erfolgten und diese Dosis $\frac{2}{3}$ der sonst über den Tag verteilt gegebenen Tablettenmenge betrug.

4.1. EKG-Parameter

4.1.1. Herzfrequenz (HR)

Die für Glykoside typische Senkung der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern war auch für die Scilladerivate Proscillaridin und Meproscillarin bekannt (6, 46). Aus früheren klinischen Beobachtungen anderer Autoren (69, 86) geht hervor, daß nach Meproscillaringabe bei Patienten mit Herzinsuffizienz verschiedener Schweregrade eine Senkung der Herzfrequenz erkennbar war.

In unserer Studie sinkt die Sinus-Ruhefrequenz unter Meproscillarín um etwa 5 Schläge/min im Mittel ab, jedoch beobachteten wir den gleichen Effekt auch nach Gabe von Placebo und Verapamil plus Meproscillarín. Hieraus ist zu erkennen, daß weder Meproscillarín noch die Kombination aus Verapamil plus Meproscillarín zu einer statistisch signifikanten Frequenzverlangsamung führen, was die Vermutung nahelegt, daß es sich hierbei um einen sequentiellen Effekt handelt, der zum Teil psychologisch bedingt sein könnte.

Die in der vorliegenden Studie von uns gemachte Beobachtung der nur geringgradigen Herzfrequenzänderung sowohl nach Meproscillarín als auch nach Gabe von Verapamil plus Meproscillarín geht konform mit älteren tierexperimentellen Ergebnissen von RASCHACK et al. (71). Eine gute Korrelation unserer Ergebnisse besteht weiterhin mit von TWITTENHOFF et al. (90) 1978 erzielten Resultaten, denen zufolge nach 14-tägiger Applikation von Meproscillarín sowohl bei niereninsuffizienten als auch bei nierengesunden Probanden unter steady state Bedingungen keine statistisch signifikanten Einflüsse auf die Herzfrequenz feststellbar waren. Ferner konnten auch einige andere Autoren (52, 68, 89) bei Patienten mit verschiedenen kardialen Erkrankungen wie latente bzw. manifeste Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit nach Meproscillaringabe keine oder nur unwesentliche Änderungen der Herzfrequenz beobachten. Somit korrelieren die von uns an herzgesunden Probanden gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Herzfrequenz auch gut mit Resultaten, die bei Pati-

enten mit verschiedenen kardialen Grunderkrankungen erzielt wurden.

Wenn auch die in der vorliegenden Untersuchung bezüglich der Herzfrequenz beobachteten Effekte des Meproscillarin insgesamt nur gering sind, so ist doch von Bedeutung, daß nach Applikation anderer Glykoside wie z. B. Digoxin die Herzfrequenz bei gesunden Versuchspersonen um ca. 7 Schläge/min absinkt (82).

Der nur gering ausgeprägte frequenzsenkende Effekt von Meproscillarin im Vergleich zum Digoxin hatte sich bereits in einer früheren Untersuchung gezeigt (16) und gewinnt durch die Resultate der vorliegenden Studie nun weiter an Wahrscheinlichkeit.

Nach Gabe von Verapamil im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen an anästhesierten Hunden konnten ROSS et al. (78) einen sinusbradykardieerzeugenden Effekt, infolge eines direkten, hemmenden Einflusses auf den Sinusknoten (39, 77) beschreiben. Diese eben genannten Beobachtungen lassen auch Übereinstimmung mit den Ergebnissen vergleichbarer Tierversuche anderer Autoren (61, 65, 66) erkennen.

Später von ATTERHÜG et al. (1) aber unter steady state Bedingungen durchgeführte Untersuchungen mit subjektiv gesunden Versuchspersonen ließen demgegenüber eine Steigerung der Herzfrequenz unter Verapamil erkennen. Die von RYDEN et al. (80) beschriebene Erhöhung der Herzfrequenz um 5,4 Schläge/min ist zwar statistisch nicht signifikant, jedoch vergleichbar mit der in der vorliegenden Studie, die unter steady state Bedingungen

ausgeführt wurde, erkennbaren Steigerung der Herzfrequenz unter Verapamil von im Mittel 2 Schlägen/min. Mit unserer Beobachtung werden auch frühere Resultate von THULESIUS et al. (88) sowie einigen anderen Autoren (4, 26) unterstrichen. Die Ursache der Frequenzsteigerung könnte in einem Reflexphänomen begründet sein (1).

Unter der Kombination von Meproscillarín und Verapamil sank hingegen die Herzfrequenz ab.

Eine klinisch-praktische Schlußfolgerung dieser zuvor genannten Beobachtungen könnte sich bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit ergeben, da vom Gesichtspunkt der Herzfrequenz eine Kombination von Verapamil mit Meproscillarín dem Verapamil insofern teilweise Überlegen sein könnte, als die gegenüber Placebo fast 7 Schläge/min geringere Herzfrequenz sich günstig auf den Sauerstoffverbrauch des Herzens auswirken könnte.

4.1.2. Atrioventrikuläre Leitungszeit (PQ)

Bezüglich der atrioventrikulären Leitungszeit wurde dargestellt, daß weder Meproscillarín noch Placebo das PQ-Intervall nennenswert verändern. So betrug in unserer Studie die Zunahme von PQ unter Einwirkung von Meproscillarín nur 0,2 ms und unter Placebo 2,3 ms.

Diese Beobachtungen gehen konform mit Ergebnissen, die TWITTENHOFF et al. (90) 1978 in klinischen Untersuchungen gewinnen konnten. Desgleichen konnte auch POZENEL (69) keinen wesentlichen Einfluß des Meproscillarín auf das PQ-Intervall feststellen.

In älteren Untersuchungen, die von ATTERHÖG et al. (1) sowie RYDEN et al. (79) mit gesunden Probanden durchgeführt wurden, zeigte sich bereits ein die PQ-Zeit verlängernder Effekt des Verapamil, der auch in einer weiteren Studie des letztgenannten Autors (80) bei Patienten mit verschiedenen kardialen Grunderkrankungen seine Bestätigung fand. Die von uns unter steady state Bedingungen gemachte Beobachtung einer aufgrund des Verapamileinflusses im Mittel um 48,7 ms erkennbar verlängerten atrioventrikulären Leitungszeit korreliert gut mit den zuvor erwähnten Untersuchungsergebnissen und bestätigt außerdem auch frühere Resultate von BACHOUR et al. (2) sowie zahlreichen anderen Autoren (4, 26, 38, 39, 41, 42, 62, 67, 76, 78, 95).

Aus früheren klinischen Untersuchungen von SCHÄRER et al. (81) ist zu erkennen, daß nach Verapamilgabe bei Kindern und Jugendlichen, die an einer schweren renalen Hypertension infolge renovaskulärer Störungen oder chronischer Niereninsuffizienz litten, sich in etwa 10% der Fälle ein AV-Block 3. Grades entwickelte.

Unsere Arbeit demonstriert bei 7 Probanden, deren PQ-Zeit zuvor im Normbereich gelegen hatte, eine solch deutliche Zunahme des PQ-Intervalls, daß daraus AV-Blockierungen 1. Grades resultierten, was wiederum gut mit Ergebnissen einer vergleichbaren Studie von RINGQVIST (75) korreliert, die ebenfalls mit subjektiv gesunden Versuchspersonen durchgeführt wurde.

Die AV-Leitungszeit verzögernden Effekte des Verapamil erfahren durch die gleichzeitige Gabe von Verapamil und Meprosicllarin noch eine

erhebliche Verstärkung, was sich in einem Anstieg der PQ-Zeit um im Mittel 101,0 ms wieder spiegelt. Ferner können wir auch in dieser Versuchsgruppe in 7 Fällen eine AV-Blockierung 1. bis 2. Grades registrieren.

Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung liegt darin, daß bei einer therapeutischen Anwendung der Kombination Verapamil plus Meproscillarin mit einer verstärkten Tendenz zur Ausbildung von atrioventrikulären Leitungsstörungen gerechnet werden muß, weshalb vorbestehende AV-Blockierungen als Kontraindikation gegen diese Kombination angesehen werden müssen (1, 38).

Antiarrhythmische Eigenschaften des Verapamil sind seit langem bekannt (2, 3, 11, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 49, 56, 91). Insbesondere der AV-Leitungszeit verzögernde Effekt des Verapamil wird therapeutisch genutzt.

Bei der klinischen Anwendung von Verapamil plus Meproscillarin in der Behandlung verschiedener supraventrikulärer, tachycarder Rhythmusstörungen, wie z. B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Vorhoftachycardien, könnte eine therapeutisch über den Verapamileffekt hinausgehende Beeinflussung denkbar sein.

Dieser Möglichkeit sollte im Rahmen weiterer klinischer Untersuchungen dieser Kombination ein besonderes Augenmerk zugewendet werden.

4.1.3. Frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc)

Die im Rahmen dieser Studie erzielten Meßergebnisse ergaben eine Verkürzung der frequenzkorrigierten QT-Zeit durch Meproscillarin von im Mittel 21 ms.

Im Gegensatz hierzu stehen Ergebnisse von TWITTENHOFF et al. (90), die nach 14-tägiger Gabe von 0,5 mg Meproscillarin pro die keine wesentliche Verkürzung der QT-Dauer erkennen lassen. Allerdings muß hierzu kritisch erwähnt werden, daß in dieser Studie die QT-Dauer nicht um den Einfluß der Herzfrequenz korrigiert worden war.

Eine gute Korrelation unserer Resultate bei vergleichbarer Dosishöhe und Applikationsdauer besteht mit Beobachtungen von POZENEL (69) aus dem Jahre 1978, der ebenfalls eine deutliche Verkürzung der frequenzkorrigierten QT-Dauer um 30 ms verifizieren konnte. Es bleibt noch zu erwähnen, daß bereits BELZ (10) im Jahre 1974 über eine Verkürzung von QTc nach Einzelapplikationen von Meproscillarin berichtete.

Im Gegensatz zu Meproscillarin ist der QTc verlängernde Effekt des Verapamil bekannt, der sich auch nach dem Ende dieser Versuchsreihe bei im Mittel um 5 ms verifizieren ließ und Parallelen zu Ergebnissen von RASCHACK (70) aus dem Jahre 1976 zeigt.

Interessant ist die Verringerung der um den Einfluß der Herzfrequenz korrigierten QT-Zeit nach Gabe von Verapamil plus Meproscillarin, die im Mittel einen Wert von 16 ms ergibt und somit nicht ganz das Resultat der QTc-Verkürzung durch Meproscillarin erreicht. In Bezug auf QTc scheint sich der verlängernde Effekt des Verapamil quantitativ vom Meproscillarin-effekt zu subtrahieren.

Placebo blieb ohne Effekt, was ein Hinweis auf die gute Reproduzierbarkeit der Methode darstellt.

Die klinische Relevanz von QTc ist letztlich nicht sicher zu beurteilen, wobei in diesem Zusammenhang jedoch davon auszugehen ist, daß eine Verlängerung zumeist unerwünscht ist, da sie eine stärkere Fraktionierung des Myokards anzeigen kann. QT-Verlängerungen können u.a. beim Herzinfarkt und bei Lungenembolie sowie bei verschiedenen Myokardosen beobachtet werden (44). Auch können Stoffwechsel- und Elektrolytstörungen, Barbituratintoxikationen sowie der therapeutische Einsatz von Chinidin oder beispielsweise trizyklischen Antidepressiva zum gleichen Effekt führen (83, 84). Bei einer kombinierten Anwendung von Verapamil und Meproscillarlin würde der ungünstige, die QTc-Dauer verlängernde Effekt des Verapamil aber entfallen.

4.2. Systolische Zeitintervalle (STI)

Kontraktilitätsparameter - QS_{2c} , $PEPC^*$

QS_{2c} , die frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer wird in der Glykosidforschung als ein wertvoller Parameter angesehen, um den positiv inotropen Effekt einer Substanz darzustellen (47, 14).

Die Resultate unserer Versuchsreihe zeigen, daß unter Placebo keine Änderung von QS_{2c} eintritt, was erneut die gute Reproduzierbarkeit der Methode widerspiegelt.

RYDEN und SAETRE (80) postulierten 1972 im Rahmen von diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen keinen negativ inotropen Effekt im Sinne einer Reduktion des Herzminutenvolumens nach intravenöser Gabe von Verapamil. Hierbei

wurden 0,1 mg Verapamil pro kg Körpergewicht innerhalb von 2 Minuten gegeben, gefolgt von einer 30-minütigen Dauerinfusion von 0,005 mg Verapamil pro kg Körpergewicht. Ähnliches konnten BACHOUR et al. (2) 1977 nach einmaliger Injektion von 5 mg Verapamil i.v. bei Patienten mit akutem, transmuraalem Myokardinfarkt berichten, wo es nach Überwindung einer supraventrikulären Extrasystolie oder Tachykardie zu einem Anstieg der Auswurfvolumina kam.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen demgegenüber eine Verlängerung von QS_2c um 6 ms, was einer leichtgradig negativ inotropen Wirkung entsprechen würde. Damit korrelieren diese Beobachtungen mit Erkenntnissen anderer Autoren (38, 45, 55, 64, 94).

Die gegensätzlichen Ergebnisse werden unserer Meinung nach dadurch verständlich, daß sowohl RYDEN et al. als auch BACHOUR et al. Verapamil zwar relativ hochdosiert intravenös, jedoch nur kurzzeitig applizierten, wohingegen die Resultate der vorliegenden Studie nach einer mehrtägigen Dauerapplikation unter steady state Bedingungen gewonnen werden konnten.

Meproscillarin schließlich verkürzt statistisch signifikant die frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer um 14 ms. Diese Beobachtung stimmt mit Daten einer Studie von BELZ (16) bei vergleichbarer Dosishöhe sowie Applikationshäufigkeit und Darreichungsform überein.

Auch waren sowohl nicht invasiv durch Bestimmung der systolischen Zeitintervalle, insbesondere von QS_2c , als auch elektrokardiographisch, als auch invasiv mittels Katheteruntersuchungen, positiv inotrope Wirkungen nach Meproscillarin nachgewiesen worden. Dies unab-

hängig davon, ob nun eine perorale oder intravenöse Applikationsform gewählt wurde (10, 18, 52, 53, 68, 85, 86, 89). Interessanterweise wird der QS₂c verkürzende Effekt des Methylproscillaridin durch Zugabe von Verapamil, das als Monosubstanz verabreicht eher eine negativ inotrope Wirkung aufweist, noch auf 18 ms im Mittel auf 125% des Meproscillarineffektes gesteigert. Analog ist auch bezüglich der Anspannungszeit PEPC^{*} im Liegen festzustellen, daß sie nach Gabe von Meproscillaridin und der Kombination aus Verapamil und Meproscillaridin etwa gleich deutlich um 4 ms verkürzt wird. Auch hier ist erkennbar, daß Verapamil in Kombination mit Meproscillaridin keineswegs die positiv inotrope Wirkung des Meproscillaridin antagonisiert.

Zusammenfassend bleibt somit festzuhalten, daß sowohl Meproscillaridin als auch die Kombination von Verapamil und Meproscillaridin im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied im Sinne einer Zunahme der positiv inotropen Wirkung aufweist.

Bei alleiniger Gabe von 0,75 mg Meproscillaridin täglich konnten wir eine mittlere Serumkonzentration von 0,75 ng/ml ermitteln. Bemerkenswert erscheint nun auch der erhebliche Anstieg des Serum-Meproscillaridinspiegels auf 1,16 ng/ml nach Applikation von Verapamil plus Meproscillaridin, was eine Steigerung der Serumkonzentration um 55% gegenüber einer Monotherapie mit Meproscillaridin ausmacht.

Diese eben genannten Beobachtungen zeigen analoge Verhaltensweisen des Meproscillaridin zum Digoxin auf, da in vor kurzem von

KLEIN et al. (50) sowie von BELZ et al. (8) erschienenen Veröffentlichungen eine Erhöhung des Serum-Digoxinspiegels bei kombinierter Applikation mit dem Calcium-Antagonisten Verapamil nachgewiesen werden konnte.

Die Annahme, daß nicht nur zwischen dem Digitalisglykosid Digoxin, sondern auch zwischen dem Scillaglykosid Meproscillarin einerseits sowie Substanzen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten namentlich des Verapamil andererseits, pharmakokinetische Interaktionen im Sinne eines Anstieges des Glykosidspiegels bestehen, infolgedessen sich auch pharmakodynamisch eine Steigerung der Kardioaktivität im Sinne einer positiv inotropen Veränderung der systolischen Zeitintervalle ergibt, gewinnt durch die Resultate der vorliegenden Studie nun weiter an Wahrscheinlichkeit.

Zu diskutieren sind die möglichen Mechanismen der Interaktionen zwischen Verapamil und Meproscillarin, die zu den zuvor beschriebenen Veränderungen geführt haben.

So wäre durch gleichzeitige Applikation von Verapamil und Meproscillarin eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit des Meproscillarin denkbar. Diese Möglichkeit erscheint jedoch wenig wahrscheinlich, da die Bioverfügbarkeit bei Meproscillarin a priori hoch ist (71). Bezüglich der kombinierten Anwendung von Digoxin und Chinidin ist eine Änderung der Digoxin-Bioverfügbarkeit als Ursache der Interaktion inzwischen ausgeschlossen.

Eine weitere Ursache der Interaktion könnte in der Verdrängung des Meproscillarin von den Gewebsrezeptoren liegen, d.h. es käme zu einer sogenannten Verkleinerung des Ver-

teilungerraumes, was aber letztlich als weitgehend unwahrscheinlich angesehen werden kann, da eine Zunahme der Glykosideffekte im Rahmen dieser Studie verifiziert werden konnte.

Auch die Verminderung der renalen Meproscillarin-Clearance ist unwahrscheinlich, da Meproscillarin bei chronischer Niereninsuffizienz und sogar bei Anurie noch normal eliminiert werden kann (15, 18, 90).

Demgegenüber erscheint eine Verminderung der extrarenalen Meproscillarin-Clearance durch Verapamil am ehesten denkbar, analog der Interaktion zwischen Digoxin und Chinidin (28, 48). Hierdurch käme es zu einem Ansteigen der Konzentration von Meproscillarin im Plasma.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer interindividuellen, kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie wurden die Einwirkungen von Meproscillarín und Verapamil sowie deren Kombination auf die systolischen Zeitintervalle und verschiedene EKG-Parameter an gesunden Probanden untersucht. An der Versuchsreihe nahmen insgesamt 55 Personen im Alter zwischen 20 und 33 Jahren teil.

Die Versuchspersonen erhielten über 7 Tage täglich in randomisierter Folge entweder 0,75 mg Meproscillarín (n=15) oder 240 mg Verapamil (n=15) oder beide Medikamente zusammen (n=15) oder Placebo (n=10). Am 8. Tag wurden $\frac{2}{3}$ der Tagesdosis 2 Stunden vor Registrierung gegeben. Sowohl vor Beginn als auch nach Beendigung der Medikationsphase erfolgte die gleichzeitige Registrierung von EKG, Phonokardiogramm sowie der thermistorplethysmographischen 2. Ableitung der Carotispulskurve. Die Herzfrequenz (HR), die atrioventrikuläre Leitungszeit (PQ), die frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer (QTc) sowie die frequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer (QS₂c) und die frequenzkorrigierte Anspannungszeit (PEP*c) wurden gemessen bzw. errechnet.

Die Meproscillarín-Serumkonzentrationen wurden mit dem ⁸⁶Rb-Erythrocyten-Assay 12 Stunden nach der letzten abendlichen Einnahme morgens nüchtern gemessen.

Die Herzfrequenz wurde nur gering durch die Behandlung beeinflusst, wobei es unter Placebo, Meproscillarín sowie Verapamil plus Meproscillarín zu einer vergleichbaren Herzfre-

quenzsenkung von etwa 4 Schlägen/min im Mittel kam.

Unter Verapamil stieg die Herzfrequenz im Mittel um 2 Schläge/min an.

Die Verlängerung der PQ-Zeit lag bei Placebo und Meproscillarín im Bereich von weniger als 3 ms im Mittel. Dagegen verzögerte Verapamil die AV-Leitungszeit deutlich um im Mittel ca. 49 ms und ließ bei 7 von 15 Probanden, deren PQ-Intervall vor der Medikation im Normbereich gelegen hatte, eine AV-Blockierung 1. Grades erkennen. Die Kombination Verapamil plus Meproscillarín bewirkte eine PQ-Verlängerung von im Mittel 100 ms, wobei hier in 7 von 15 Fällen AV-Blockierungen 1. bis 2. Grades gesehen wurden.

Unter Placebo änderte sich die frequenzkorrigierte QT-Dauer (QTc) nicht. Unter Verapamil konnte eine Verlängerung um im Mittel 5 ms registriert werden, dagegen zeigte sich unter Meproscillarín eine Verkürzung um im Mittel 21 ms und unter Verapamil plus Meproscillarín eine solche um 16 ms.

Bei den frequenzkorrigierten systolischen Zeitintervallen zeigte QS_2c nach Gabe von Placebo keine Veränderung. Nach Verapamil kam es zu einer leichtgradigen Verlängerung um im Mittel 6 ms, wohingegen QS_2c nach Meproscillarín sowie nach Verapamil plus Meproscillarín statistisch signifikante ($p < 0,05$) Verkürzungen von 14 ms bzw. 18 ms im Mittel zeigte.

Die Spannungszeit $PEP\dot{C}^*$ ließ beim Vergleich von Placebo und Verapamil keinen nennenswerten Effekt erkennen, dagegen wurde sie von Meproscillarín sowie der Kombination Verapamil plus Meproscillarín etwa gleich um im Mittel 4 ms verkürzt.

Der Serum-Meproscillarinspiegel erreicht bei gleichen Tagesdosen von Methylproscillaridin bei Gabe von Verapamil plus Meproscillaridin im Mittel 1,16 ng/ml einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$), um 55% höheren Wert gegenüber der Monotherapie mit Meproscillaridin, die 0,76 ng/ml erreicht.

Die Schlußfolgerungen aus den Resultaten können im folgenden zusammengefaßt werden:

In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß ähnlich wie für Digoxin und Verapamil auch für Meproscillaridin und Verapamil eine pharmakologische Interaktion besteht. Diese führt bei gleichzeitiger Gabe beider Medikamente zum Anstieg der Meproscillaridin-Serumspiegel. Damit parallel geht ein Anstieg der inotropen und dromotropen Glykosideffekte, womit die pharmakodynamische Wirksamkeit aufgrund pharmakokinetischer Interaktionen belegt ist.

Für die Therapie ist zu folgern, daß Patienten, die dieser Medikamente bedürfen, engmaschig und gewissenhaft kontrolliert werden müssen. Das Glykosid sollte zur Vermeidung toxischer Effekte gegenüber der üblichen Dosierung reduziert werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Atterhög, J.-H., L.-G. Ekelund
The Effect of Verapamil on Hemodynamics
in Healthy Subjects at Rest and during
Exercise.
Symposium on Arrhythmias
Cantor, Aulendorf 1974
2. Bachour, G., F. Bender, H. Hochrein
Antiarrhythmische Wirkungen und hämo-
dynamische Reaktionen unter Verapamil
bei akutem Herzinfarkt.
Herz/Kreisl., 9, 89-95 (1977)
3. Barosch, R.
Die Behandlung von Herzarrhythmien mit dem
Herzsympathikolytikum Iproveratril.
Wien. klin. Wschr. 79, 856 (1967)
4. Bass, O., M. Friedemann
Ein Beitrag zum antiarrhythmischen Wirkungs-
mechanismus von Verapamil (Isoptin).
Schweiz. Med. Wschr. 101, 792-799 (1971)
5. Bazett, H.C.
An analysis of time relations of the
electrocardiogram.
Heart 7, 353-370 (1920)
6. Belz, G.G.
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit
dem Herzglykosid Proscillaridin unter be-
sonderer Berücksichtigung seiner enteralen
Resorptionsquote.
Med. Klin. 63, 96-102 (1968)

7. Belz, G.G., P.E. Aust, W. Doering,
M. Heinz, B. Schneider
Pharmacodynamics of a single dose of
quinidine, during chronic digoxin treatment -
A randomized double blind placebo and
sparteine controlled crossover study.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 117-122 (1982)

8. Belz, G.G., P.E. Aust, R. Munkes
Digoxin plasma concentrations and nifedipine.
Lancet 1, 844-845 (1981)

9. Belz, G.G., G. Belz
Untersuchungen zur Pharmakokinetik von
Meproscillarlin.
Arzneim.-Forsch. 28, 535-539 (1978)

10. Belz, G.G., G. Belz, H. Schreiter
Glykosidplasmaspiegel und Elektrokardio-
gramm nach einmaliger intravenöser und
oraler Applikation von Methylproscillaridin
bei gesunden Probanden.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1080-1083 (1974)

11. Belz, G.G., F. Bender
Therapie der Herzrhythmusstörungen mit
Verapamil.
Fischer Verlag Stuttgart, 1974

12. Belz, G.G., E. Czermak, G. Belz
Die zeitl. Kinetik der Wirkung von Digitoxin
und β -Acetyldigoxin nach oraler Applikation
beim Menschen.
Z. Kardiol. 68, 77-81 (1979)

13. Belz, G.G., W. Doering, P.E. Aust, M. Heinz,
J. Matthews, B. Schneider
Quinidine-digoxin interaction:
Cardiac efficacy of elevated serum digoxin
concentration
Clinical Pharmacology and Therapeutics
Vol. 31, No. 5, 548-554 (1982)

14. Belz, G.G., R. Erbel, K. Schumann,
H.J. Gilfrich
Dose response relationships and plasma
concentrations of digitalis glycosides
in man.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 13, 103-111 (1978)

15. Belz, G.G., H. Nübling, P. Schmidt-Wiederkehr,
H.E. Franz
Plasmakonzentrationen und Elimination von
Methylproscillaridin bei Niereninsuffizienz.
Klin. Wschr. 52, 1078-1081 (1974)

16. Belz, G.G., H. Nübling, M. Stauch
Wirkungen und Plasmaspiegel von Methyl-
proscillaridin und β -Acetyldigoxin nach
Daueranwendung am Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 41,
315-319 (1975)

17. Belz, G.G., H. Schreiter, G. Wolf
Studies on pharmacokinetics and pharmaco-
dynamics of methylproscillaridin in healthy
man.
Eur. J. Pharmacol. 10, 101-108 (1976)

18. Belz, G.G., M. Stauch
Glykosidbehandlung der Herzinsuffizienz bei
niereninsuffizienten Patienten.
Herz/Kreisl. 8, 59-65 (1976)

19. Belz, G.G., K.O. Vollmer, J.H. Wissler
 Zur Hemmwirkung von Herzglykosiden auf die
⁸⁶Rb-Aufnahme der Erythrozyten.
 I. Methodische Untersuchungen zur Konzen-
 trationsbestimmung von Cymarin und Digoxin.
 Eur. J. Clin. Pharmacol. 4, 92-98 (1972)

20. Bender, F.
 Zur Behandlung der Rhythmusstörungen
 des Herzens.
 Therapiewoche 16, 529 (1966)

21. Bender, F.
 Isoptin zur Behandlung der tachycarden
 Form des Vorhofflatterns.
 Med. Klin. 62, 634 (1967)

22. Bender, F.
 Die Behandlung der tachycarden Arrhythmien
 und der arteriellen Hypertonie mit Verapamil.
 Arzneim.-Forsch. 20, 1310 (1970)

23. Bender, F., D. Gradaus
 Therapie der Herzrhythmusstörungen.
 Med. Welt 19, 1817 (1968)

24. Bender, F., H.D. Reploh
 Behandlung von Kammetachykardien mit
 Isoptin.
 Med. Klin. 63, 715 (1968)

25. Bigger, J.T., B.F. Hoffmann
 Antiarrhythmic drugs in:
 Goodman-Gilman, A., L.S. Gilman, A. Gilman
 The pharmacological basis of therapeutics .
 Macmillan, 6th edition, 773, New York 1980

26. Brittinger, W.D., A. Schwarzbeck,
K.W. Wittenmeier et al.
Klinischexperimentelle Untersuchungen über
die Blutdrucksenkende Wirkung von Verapamil.
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1871-1877 (1970)

27. Diewitz, M., M. Lange
Zur Behandlung tachykarder Rhythmusstörungen
mit Verapamil.
Med. Klin. 64, 1699 (1969)

28. Doering, W.
Quinidine-digoxin interaction.
Pharmacokinetics, underlying mechanism
and clinical implications.
N. Engl. J. Med. 301, 400-404 (1979)

29. Doering, W., G.G. Belz
Quinidine-digoxin interaction
Effect of quinidine on ⁸⁶Rb-uptake of
human erythrocytes.
Klin. Wschr. 59, 95-96 (1981)

30. Doering, W. G.G. Belz, P.E. Aust,
G. Rieger, E. König
Chinidin-Digoxin-Interaktion (Q-D-I):
Sind die hohen Digoxinkonzentrationen im
Serum (DKS) kardial wirksam ?
Z. Kardiol. 70, 310 (1981)

31. Doering, W., M. Höhe, E. König
Digoxin-Chinidin-Interaktion.
Neue klinisch-pharmakologische Aspekte.
Z. Kardiol. 69, 186 (1980)

32. Doering, W., E. König
Anstieg der Digoxinkonzentration im Serum
unter Chinidinmedikation.
Med. Klin. 73, 1085-1088 (1978)

33. Ejvinsson, G.
Effect of quinidine on plasma concentration
of digoxin.
Br. Med. J. 1, 279-280 (1978)

34. Erbel, R., G.G. Belz
Untersuchungen zur Meßmethode der
systolischen Zeitintervalle.
Z. Kardiol. 66, 433-435 (1977)

35. Fieldman, A., R.D. Beebe, M.S.S. Chow
The effect of quinidinesulfate on QRS
duration and QT and systolic time intervals
in man.
J. Clin. Pharmacol. 17, 134-139 (1977)

36. Forester, W., R.P. Lewis, A.M. Weissler,
T.A. Wilke
The onset and magnitude of the contractile
response to commonly used digitalis glyko-
sides in normal subjects.
Circulation 49, 517-521 (1974)

37. Frey, W.
Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine
Beseitigung durch Chinidin.
Berl. Klin. Wochenschr. 55, 450 (1918)

38. Füllgraff, G., D. Palm
Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie
G. Fischer Verlag, Stuttgart (1977), 2. Aufl.

39. Garvey, H.L.
The mechanism of action of Verapamil on
the sinus and AV-nodes.
Europ. J. Pharm. 8, 159- 166 (1969)

40. Gibaldi, M., J.R. Koup
Pharmacokinetic Concepts - Drug binding,
apparent volume and clearance.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 20, 299 (1981)

41. Gleichmann, U., L. Seipel, F. Loogen
Der Einfluß von Antiarrhythmika auf die
intrakardiale Erregungsleitung (His- Bündel-
elektrokardiographie) und Sinusknotenautomatie
beim Menschen.
Dtsch. Med. Wschr., 98, 1498 (1973)

42. Haas, H., G. Härtfelder
♂-Isopropyl-♂[(N-methyl-N-homoveratryl)-
♂-aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenyl-aceto-
nitril, eine Substanz mit coronargefäß-
erweiternden Eigenschaften.
Arzneim.-Forsch. 12; 549-558 (1962)

43. Hager, W.D., P. Fenster, M. Mayerson,
D. Perrier, P. Graves, F.J. Marcus, S. Golman
Digoxin-quinidine interaction.
Pharmacokinetic evaluation.
N. Engl. J. Med. 300, 1238-1241 (1979)

44. Heinecker, R.
EKG in Praxis und Klinik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975, 10. Aufl.

45. Heinecker, R.
Medikamentöse Therapie häufiger tachykarder
Rhythmusstörungen.
Med. Welt 33, 22-28 (1982)

46. Herken, H., J. Brandes
Klinische Prüfung von Meproscillarin im
Hinblick auf Abkling- und Persistenzquote,
Bioverfügbarkeit und Erhaltungsdosis.
Arzneim.-Forsch. 28, 557-560 (1978)

47. Holldack, K., H.-W. Rautenburg
Phonokardiographie, Einführung in die
Mechanokardiographie unter Einbeziehung
der Echokardiographie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979, S. 18 ff

48. Hooymans, P., N. Holford, B. Massie,
M. Witt, B. Pluym, F. Merkus
Quinidine decreases both renal and metabolic
clearance of digoxin.
Am. J. Cardiol. 45, 453 (1980)

49. Kesler, D.F.
Die Anwendung von Isoptin zur Beseitigung
paroxysmaler Tachyarrhythmien bei Patienten
mit Herzinfarkt.
Russ. Klin. Med. 51, 63 (1973)

50. Klein, H.O., R. Lang, E. Weiss, E. Di Segni,
C. Libhaber, J. Guerrero, E. Kaplinsky
The influence of verapamil on serum digoxin
concentration.
Circulation 65, No. 5, 998-1003 (1982)

51. Klein, H.O., H. Pauzner, E. Di Segni,
D. David, E. Kaplinsky
The beneficial effects of verapamil in chronic
atrial fibrillation.
Arch. Intern. Med. 139, 747 (1979)

52. Klein, W.W., P. Pavek
Orientierende hämodynamische Untersuchungen
über die Wirksamkeit von Meproscillarin.
Arzneim.-Forsch. 28, 553-555 (1978)

53. Krämer, K.-D., H. Hochrein
Enterale Verfügbarkeit und Dosisvorstellungen
von Methyl-Proscillaridin bei dekompensierten
Herzkranken.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1669-1671 (1975)
54. Kuhlmann, J.
Herzglykoside: Indikationen, Auswahl und
Dosierung
Med. Klin. 77, 72 (1981)
55. Kuschinsky, G., H. Lüllmann
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, 6.Aufl.
56. Larsen, H.R., B. Frijs-Madsen
Verapamil as an antiarrhythmic drug in acute
myocardial infarction; a pilot trial.
Symposium on Arrhythmias.
Cantor, Aulendorf 1974
57. Leahey, E.B.
Digoxin-quinidine-interaction: current status.
Ann. Intern. Med. 93, 775 (1980)
58. Leahey, E.B., J.A. Reiffel, R.E. Drusin,
R.H. Heissenbittel, W.P. Lovejoy, J.T. Bigger
Interaction between quinidine and digoxin.
JAMA 240, 533 (1978)
59. Leahey, E.B., J.A. Reiffel, R.H. Heissenbittel
R.E.Drusin, W.P. Lovejoy, J.T. Bigger
Enhanced cardiac effect of digoxin during
quinidine treatment.
Arch. Intern. Med. 139, 519-521 (1979)

60. Lewis, R.P., S.E. Rittgers, W.F. Forester, M. Boudoulas
A critical review of the systolic time intervals.
Circulation 56, 146-158 (1977)
61. Melville, K.I., H.L. Garvey, H.E. Shister
On the cardiac adrenergic blocking action of iproveratril in normal and coronary-ligated dogs.
Rev. Can. Biol. 27, 225 (1968)
62. Melville, K.I., H.E. Shister, S. Hug
Iproveratril: Experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action.
Canad. Med. Ass. J. 90, 761-770 (1964)
63. Moench, T.R.
The quinidine-digoxin interaction
N. Engl. J. Med. 302, 864 (1980)
64. Mutschler, E.
Arzneimittelwirkungen
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart 1975, 3. Aufl.
65. Nayler, W.G., I. McInnes, J.B. Swann et al.
Some effects of iproveratril (Isoptin) on the cardiovascular system.
J. Pharm. Exp. Therapeut. 161, 247-261 (1968)
66. Nayler, W.G., J. Szeto
Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle.
Cardiovasc. Res. 6, 120-128 (1972)

67. Neuß, H., M. Schlepper
Der Einfluß von Verapamil auf die atrio-ventrikuläre Überleitung. Lokalisation des Wirkungsortes mit His-Bündel-Elektrogrammen. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 37, 433 (1971)
68. Pachinger, O., P. Probst
Die Wirkung von Meproscillarín auf die Hämodynamik des linken Ventrikels. Arzneim.-Forsch. 28, 550-552 (1978)
69. Pozenel, H.
Klinische Beobachtungen während einer akkumulativen oralen Glykosidtherapie mit Meproscillarín. Arzneim.-Forsch. 28, 560-562 (1978)
70. Raschack, M.
Differences in the Cardiac Actions of the Calcium Antagonists Verapamil and Nifedipine. Arzneim.-Forsch. 26, 1330-1333 (1976)
71. Raschack, M., H. Haas, G. Neugebauer, J. Sipos
Kardiale Wirkungen, relative enterale Wirk-samkeit und Abklingquote des Herzglykosids Meproscillarín. Arzneim.-Forsch. 28, 495-502 (1978)
72. Rentsch, W., W. Urbaszek
Fortschritte bei der Messung und Bewertung systolischer Zeitintervalle. Dt. Gesundh.-Wesen 32, 420-426 (1977)
73. Rietbrock, N.
Metabolismus von Meproscillarín beim Menschen. Arzneim.-Forsch. 28, 540-545 (1978)

74. Rietbrock, N., H. Kleinfelder
Digitalistherapie bei Nieren- und
Leberinsuffizienz.
Vieweg, Braunschweig/Wiesbaden 1982, S. 9

75. Ringqvist, T.
Verapamil and Airway obstructive Disease
with Comments on the Mechanism of Action.
Symposium 'on Arrhythmias
Cantor, Aulendorf 1974

76. Rodrigues-Pereira, E., A.P. Viana
The actions of verapamil on experimental
arrhythmias.
Arzneim.-Forsch. 18, 175-179 (1968)

77. Ross, G., C.R. Jorgensen
Cardiovascular actions of Iproveratril.
J. Pharm. Exp. Ther. 158, 504-509 (1967)

78. Ross, G., C.R. Jorgensen
Effects of iproveratril and nitroglycerin
in the heart and coronary circulation of
dogs.
Amer. Heart J. 76, 74-78 (1968)

79. Ryden, L., M. Husaini, J. Kvasnička,
S. Holmberg
Effect of Verapamil on the Sinus Node and
on Atrioventricular as well as Intraventricular
Conduction.
Symposium on Arrhythmias
Cantor, Aulendorf 1974

80. Ryden, L., H. Saetre
The hemodynamic effect of Verapamil.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 3, 153-157 (1971)

81. Schärer, K., H. Alatas, G. Bein
Die Behandlung der renalen Hypertension
mit Verapamil im Kindesalter.
Msch. Kinderheilk. 125, 706-712 (1977)

82. Schumann, K.
Untersuchungen zur Beziehung zwischen Dosis,
Wirkung und Plasmaspiegel von Digitalis-
glykosiden beim Menschen.
Inaugural-Dissertation, Mainz 1977

83. Siegenthaler, W.
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976,
3. Aufl., S. 589 ff

84. So, C.S.
Praktische Elektrokardiographie
Selecta-Verlag, Planegg 1980, 3.Aufl.,
S. 20, 21, 171, 184f, 187

85. Stauch, M., N. Grewe, G.G. Belz
Die Wirkung von Proscillaridin-4'-methyläther
auf die maximale Druckanstiegsgeschwindig-
keit im linken Ventrikel von Patienten mit
Coronarinsuffizienz.
Klin. Wschr. 55, 705-706 (1977)

86. Stauch, M., N. Nissen, N. Grewe
Die Wirkung von Meproscillaridin auf die
Funktion des linken Ventrikels bei Patien-
ten mit Herz- und Coronarinsuffizienz.
Arzneim.-Forsch. 28, 545-550 (1978)

87. Staud, R., N. Rietbrock, H.P. Fassbender
Excretion of Methylproscillaridin in Patients
with a Biliary Fistula.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 9, 99-103 (1975)

88. Thulesius, O., B.H. Lim, J.E. Gjörös
Peripheral Vascular Actions of Verapamil in Man.
Symposium on Arrhythmias
Cantor, Aulendorf 1974

89. Turina, J., H.P. Krayenbühl
Einfluß von Meproscillarin auf die links-
ventrikuläre Funktion beim Menschen.
Arzneim.-Forsch. 28, 555-557 (1978)

90. Twittenhoff, W.-D., W.D. Brittinger,
D.W. Deckert, G.G. Belz, J. Schubert
Zur Frage der Kumulation von Mepro-
scillarin bei Niereninsuffizienz
Arzneim.-Forsch. 28, 562-565 (1978)

91. Waris, E.
The effect of intravenous verapamil in
tachyarrhythmias.
Symposium on Arrhythmias
Cantor, Aulendorf 1974

92. Weissler, A.M., C.D. Schoenfeld
Effect of digitalis on systolic time
intervals in heart failure.
Am. J. Med. Sci. 259, 4-20 (1970)

93. Weissler, A.M., J.R. Snyder, C.D. Schoen-
feld, S.Cohen
Assay of digitalis glycosides in man.
Am. J. Cardiol. 17, 768-780 (1966)

94. Wellhöner, H.-H.
Allgemeine und systematische Pharmakologie
und Toxikologie
Springer Verlag, Berlin 1975

95. Williams, E.

The development of new antiarrhythmic
drugs.

Schweiz. Med. Wschr. 103, 262 (1973)

LEBENS LAUF

Am 22.2.1953 wurde ich, Michael Albrecht Fink, als einziger Sohn der Buchdruckers Karl Fink und seiner Ehefrau Hiltrud, geb. Kirchner, in Wiesbaden geboren.

1959 wurde ich eingeschult und besuchte zunächst für ein halbes Jahr die Landgraben-Schule in Wiesbaden-Dotzheim und wechselte danach in die neu errichtete Grundschule in Wiesbaden-Kohlheck.

Von 1963 an besuchte ich das Leibniz-Gymnasium in Wiesbaden, wo ich im Juni 1971 mein Abitur ablegte.

Im August des gleichen Jahres begann ich eine zweijährige Ausbildung als Apothekerpraktikant in der Adler-Apotheke in Bad Schwalbach. Die pharmazeutische Vorprüfung legte ich im Juni 1973 vor der Apothekerkammer in Wiesbaden ab, womit die Ausbildung zum Apotheker-Assistenten beendet war.

Mit Beginn des Wintersemesters 1973/74 nahm ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf, an der ich im August 1975 die ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den ersten Abschnitt und im März 1979 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ablegte.

Zu Beginn des praktischen Jahres, das ich am städtischen Krankenhaus Kemperhof in Koblenz absolvierte, verzog ich von Wiesbaden nach Bendorf-Sayn.

In Wiesbaden heiratete ich am 11.7.1980 die
Realschullehrerin Jutta, geb. Martin.

Am 29.10.1980 legte ich die ärztliche Prüfung
ab und am 11.11.1980 wurde mir die Approbation
als Arzt durch den Präsidenten des Landesamtes
für Jugend und Soziales Rheinland-Pfalz erteilt.

Vom 1.1.1981 bis zum 31.1.1982 war ich als
Assistenzarzt am Elisabeth Krankenhaus in
Kirchen/Sieg in der chirurgischen Abteilung
tätig und wechselte innerhalb der gleichen
Klinik auf die innere Abteilung, in der ich
seit dem 1.2.1982 tätig bin.

5242 Kirchen/Sieg, den 21.7.1983 (Michael Fink)

Anschrift

Michael A. Fink
Brückenstraße 1
5242 Kirchen/Sieg

Tel. (02741) 6585

